



HAL
open science

Complexes de nickel caméléons : exploration de tous ses degrés d'oxydation pour la formation de liaisons C-C et C-CF₃

Florian d'Accriscio

► **To cite this version:**

Florian d'Accriscio. Complexes de nickel caméléons : exploration de tous ses degrés d'oxydation pour la formation de liaisons C-C et C-CF₃. Catalyse. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2017. Français. NNT : 2017TOU30216 . tel-03667324

HAL Id: tel-03667324

<https://theses.hal.science/tel-03667324>

Submitted on 13 May 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

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Florian D'ACCRISIO

le jeudi 23 février 2017

Titre :

Complexes de Nickel caméléons : Exploration de tous ses degrés d'oxydation
pour la formation de liaisons C–C et C–CF₃

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED SDM : Chimie organométallique de coordination - CO 043

Unité de recherche :

Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée – UMR 5069

Directeur/trice(s) de Thèse :

Nicolas MEZAILLES, Directeur de Recherche C.N.R.S. à Toulouse

Noel NEBRA MUNIZ, Chargé de Recherche C.N.R.S. à Toulouse

Jury :

Laurence GRIMAUD, Directrice de Recherche C.N.R.S. à Paris, Rapporteur

Thomas POISSON, Maître de Conférences à l'I.N.S.A de Rouen, Rapporteur

Christophe COUDRET, Chargé de Recherche C.N.R.S. à Toulouse, Examineur



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Florian D'ACCRISIO

le jeudi 23 février 2017

Titre :

Complexes de Nickel caméléons : Exploration de tous ses degrés d'oxydation
pour la formation de liaisons C–C et C–CF₃

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED SDM : Chimie organométallique de coordination - CO 043

Unité de recherche :

Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée – UMR 5069

Directeur/trice(s) de Thèse :

Nicolas MEZAILLES, Directeur de Recherche C.N.R.S. à Toulouse

Noel NEBRA MUNIZ, Chargé de Recherche C.N.R.S. à Toulouse

Jury :

Laurence GRIMAUD, Directrice de Recherche C.N.R.S. à Paris, Rapporteur

Thomas POISSON, Maître de Conférences à l'I.N.S.A de Rouen, Rapporteur

Christophe COUDRET, Chargé de Recherche C.N.R.S. à Toulouse, Examineur

Remerciements

En premier lieu, je voudrais remercier Laurence Grimaud et Thomas Poisson d'avoir accepté de relire et de juger mes travaux de thèse. Je remercie également Christophe Coudret d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je souhaite bien évidemment remercier mon directeur de thèse, Nicolas Mézailles, qui m'a offert la possibilité d'effectuer mon doctorat au sein du LHFA et de l'équipe SHEN. Un grand merci pour les nombreuses discussions que nous avons eu à toute heure de la journée, qu'il s'agisse de chimie ou de la vie en général. Merci pour ton honnêteté et ta bienveillance. Je veux bien évidemment remercier tout particulièrement mon deuxième directeur de thèse, Noel Nebra Muñiz. Arrivée au cours de ma thèse, le début de notre collaboration n'a pas été des plus faciles. Et pourtant, tu m'as fait confiance pour initier un nouveau projet de recherche. Et de mon point de vue, c'est l'une des meilleures expériences de ma thèse ! Merci pour tout ce que tu m'as appris (en termes de chimie ou non) et surtout pour m'avoir démontré que j'ai le droit de croire en moi. Un grand merci également à Marie Boutignon, dernière arrivée et non des moindres. Toutes nos discussions m'ont permis de grandir et m'ont clairement aidé pour ma recherche et mon futur.

SHEN Team ! Une équipe géniale et soudée qui m'a vraiment aidée à passer ces quatre années de la meilleure des manières. La Team Nickel, avec pour commencer Alexia : une partenaire de labo hors pair et même si ce n'était pas toujours évident au début, ce fut un très grand plaisir de partager tous ces bons moments avec toi ! Un très grand merci à Pilar. Une année passée en ta compagnie. Et quelques mois seulement à travailler ensemble, pour le meilleur ! Une personne en or ! Merci à Anthony l'Autre et à toutes ses « Pujolades » en tant que « labmate » ! Je n'oublie pas non plus la Team Nanos, Koyel (Koko) et Seb (Bibou) : des discussions riches en culture croisée ou politique. Merci également aux autres membres du groupe, présents ou passés : Maria (chiquita), Julian, Qian, Anne-Fred (qui m'a largement initié au nickel), Mathieu, Rebecca (la meilleure des stagiaires) et bien évidemment Sam, notre chinois de Singapour !

Un doctorat, c'est une équipe ET un laboratoire. Laura et Anthony (Toto), vous êtes l'exemple parfait de l'équilibre nécessaire à ma vie de labo (et hors labo) ! De grands moments de joies et de peines, bien évidemment ! J'aurais eu bien du mal à supporter tout cela sans vous deux, alors merci à tous les deux ! Un grand merci à Natalia qui a été d'un soutien sans faille et un bol

d'air au cours de ces trois années. Je ne peux pas oublier Marta bien évidemment, une autre grande amie espagnole ! Tant de fou rire et de bons moments, merci ! Une pensée à Cayetana de l'ICIQ avec qui j'ai pris plaisir à discuter de la chimie du nickel ou de la vie. Remerciements plus généraux à l'ensemble des doctorants avec qui j'ai eu plaisir à partager ma vie dans le labo et hors du labo (apéro, sortie, ...): Isabel, Sophie, Tatsuya (Mayyybe), Antonio (Monsieur 2000 manips), Alexandre, Gwen (on y sera arrivé !), Nico, Raph et Raphaël, Cristobal, Mao, Momo (Habibi), Katia, Ying-Ying, Abdallah, Charlie, Francky, Marie-Lou, Dian-Dian, Richou, Paul, Maxime, Fériel (oui, même Princesse), Jessica, Alice (petite pensée pour Durham), ... Et enfin une pensée particulière pour Tibor qui m'a initié à la manipulation sous atmosphère inerte au cours de mon stage de M2. Une personne fabuleuse avec qui j'ai eu plaisir à travailler !

Vient ensuite le temps de remercier le reste des membres du labo. D'abord l'ensemble des chercheurs et enseignants-chercheurs avec qui j'ai pris énormément de plaisir à discuter ou à déjeuner : Blanca, Rinoi, Montserrat, Didier (un merci particulier pour m'avoir accueilli au sein du LHFA), Tsuyushi, David (Monsieur David) Abder, Julien, Antoine, Eddy et Daniel. Un merci particulier aux ingénieurs de recherche du laboratoire : Isabelle (un grand merci pour ta grande aide avec Scarlett et Martine, nos boîtes à gants), Romarick (Roro pour les intimes), Olivier (M. Sécurité), Christian (il a dû mettre le Sud-Ouest en bouteille) et Julien (dernier arrivé, mais nos discussions m'ont tellement aidé). Et finalement, Maryse, Sérah et Olivier (Pépito-boy ou Top Chef) : Merci du fond du cœur de toute votre aide et de toutes les discussions que nous avons pu avoir ! Tout cela m'a grandi et c'est aussi grâce à vous.

Un grand merci aux Plateformes de l'ICT avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer. Tout d'abord le service RMN avec Marc, Pierre et Claude bien sûr. Mais merci tout particulièrement à Caro pour son aide et nos discussions (de choses et d'autres, mais rarement de chimie, il faut bien l'avouer) et à Stéphane, bien évidemment, pour toute son aide sur des problèmes pourtant bien longtemps restés sans réponse. Je tiens également à remercier Lionel pour toutes les analyses RPE, même si il n'a pas toujours été évidemment de se comprendre, on a bien fini par y arriver et à sortir de belles choses. Enfin et surtout, LE service de Diffraction des Rayons X ! Sonia et Rémy d'une part bien sûr ! Mais tout particulièrement Nathalie, ma déesse des cristaux ! Pour tous les cristaux que je t'ai fait passer, du plus petit au plus bizarre, bien sûr. Mais principalement pour toute l'aide et le soutien que tu as pu m'apporter aux cours de ces années. Je ne risque pas de d'oublier tous ces moments de sitôt, alors encore une fois : Merci pour tout !

Une pensée particulière à David Madec et Annie Castel, les encadrants de mon stage de master 2. Vous m'avez tous les deux transmis votre passion pour la recherche et vous avez très tôt vu en moi ce que je n'avais pas encore compris : ma passion de la recherche. Sans vous, je n'aurais très certainement pas décidé de faire une thèse. Alors pour tout cela : MERCI ! Merci d'avoir été présent avant, pendant et d'être toujours là après !

Pour continuer, il me faut bien évidemment remercier quelques personnes présentes de l'autre côté du laboratoire. A commencer par Morgane : amie de l'Université, j'ai eu le plaisir de te retrouver, de manière inattendue au bout du couloir ! Et c'est aussi grâce à toi si j'ai pu passer ces trois années de thèse comme cela ! Et bon courage à toi, tu as presque fini aussi ! Tessa... Comment te dire merci... Tu es lentement mais rapidement devenue une amie très proche à qui j'ai pu me confier. Alors merci pour ton soutien et ton support ! Merci également à tant d'autres : Florence, Corinne, Cécile, Kelly, Claudia ou Lucie.

Il ne faudrait surtout pas oublier mes autres amis qui sont là pour moi depuis tellement longtemps. Louise et Geoffrey, bien évidemment. Mais aussi l'ensemble de la bande, de Valérie à Fabienne, en passant par José ou Antoine ! Une belle bande de fou et de tout âge, c'est ça le plus beau. Une pensée émue à Pascal... Je ne pouvais pas ne pas mettre un seul mot pour toi, alors que j'ai tant de fois pensé à toi... Bien évidemment, un grand merci à l'une des plus importantes : Mylène ! Malgré une diagonale de l'Hexagone qui nous a séparée, on a toujours su garder le fil de notre amitié. Preuve en est, ton soutien jusqu'au jour même de ma soutenance ! Et tout cela va continuer pour de belles années ! Merci bien évidemment à Régis et Alicia ! Bien évidemment d'avoir pu venir à ma soutenance de thèse. Mais surtout d'être toujours présent, dans les bons comme les mauvais moments, depuis déjà tant d'années. J'en oublie bien évidemment, mais pour ne citer qu'eux : Laura, Julien, Clélia, Marion, Charlotte, Claire, ...

Avant de finir, je veux bien évidemment remercier mes parents ! Vous m'avez toujours soutenu dans mes études et dans mes projets. Vous avez toujours été là, auprès de moi, même quand la distance nous séparait. Je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour moi et tout ce que vous continuez de faire pour moi. Alors simplement : MERCI ! Un grand merci également à ma grande sœur ! Pour toutes ces années, qui n'ont certes pas toujours été évidente, mais qui ont été très riches ! Merci pour ce buffet de dingue (avec des assistants hors pairs qu'ont été nos parents) ! Et j'en profite pour dire à quel point je suis fier de toi et de ta reconversion ! Tu peux aller loin si tu t'en donnes les moyens, alors vas au bout, tu seras toujours soutenue, sois en sûr !

Une petite place aussi à ma petite sœur de cœur, Inès. Merci d'être là, de faire partie de ma vie. Et bien évidemment, je me dois de finir ce paragraphe par une pensée toute particulière à ma mamie !

Pour finir, Anne... Chou... Par où commencer... Tu as été d'un soutien sans faille. Toujours présente à m'écouter me plaindre ou à parler de ma chimie. Et en plus, la distance aurait bien évidemment pu nous éloigner. Heureusement pour nous, tu es passée par là au début de notre rencontre et ça nous a bien aidé. Tu es très certainement la personne qui me comprend le mieux et qui a le plus su m'aider, par un mot ou par un geste. Aujourd'hui s'ouvre une nouvelle page pour nous, et nous allons l'écrire ensemble, pour le meilleur ! Alors, un grand Merci d'être là, toujours présente à mes côtés ! Et un grand Merci d'être toi, tout simplement.

« Il faut viser la lune, car même en cas d'échec, on atterrit toujours dans les étoiles. »

Oscar Wilde

Sommaire

Glossaire	1
Introduction générale.....	5
Chapitre I – Les réactions de couplage croisé pour la formation de liaisons carbone-carbone.....	7
I.1. De l'intérêt de la formation de liaisons carbone-carbone.....	9
I.1.1. Le couplage croisé de Negishi	10
I.1.2. Le couplage croisé de Suzuki-Miyaura	10
I.1.3. Et bien d'autres... ..	11
I.2. Vers l'utilisation de complexes de nickel comme catalyseur	12
I.2.1. Propriétés du nickel	12
I.2.2. L'importance du choix des ligands.....	13
I.2.3. Du palladium au nickel	17
I.3. Comprendre le fonctionnement des réactions de couplage croisé.....	22
I.3.1. Mécanisme Ni(I)/Ni(III).....	23
I.3.2. Mécanisme Ni(0)/Ni(II)	27
I.4. Remarques générales et objectifs visés	33
Références bibliographiques	35
Chapitre II – Etude et réactivité du fragment à basse valence « (dcp)Ni »	43
I.1. Projet développé et travaux précédents	45
I.2. Synthèse des complexes à basse valence de type [(dcp)Ni(L')].....	46
I.2.1. Synthèse du précurseur de nickel(II).....	46
I.2.2. Choix des réducteurs	48
I.2.2.1. Potassium graphite.....	48
I.2.2.2. Naphthalénure de sodium	48
I.2.3. Synthèse des complexes de nickel(0).....	49
I.2.3.1. Réduction par le potassium graphite ^[6]	50
I.2.3.2. Echange de ligand : synthèse de complexes de nickel(0) plus stables.....	51
I.2.3.3. Coordination du ligand dcp sur un précurseur de nickel(0) commercial ..	54
I.2.3.4. Réduction par le naphthalénure de sodium	55

I.3.	Etude de stabilité et de réactivité des complexes de nickel(0) : étude théorique <i>vs.</i> données expérimentales	65
I.3.1.	Etude stœchiométrique de l'étape d'addition oxydante aux complexes de nickel(0)	65
I.3.2.	Etudes expérimentales et théoriques sur la stabilité des complexes [(dcpp)Ni(L')].....	68
I.4.	Application au couplage croisé de Negishi ^[14]	69
I.4.1.	Portée de la réaction de couplage croisé étudiée.....	70
I.4.2.	Etude mécanistique : étude expérimentale <i>vs.</i> étude théorique	72
I.4.2.1.	Réactions catalytiques à partir de différents précurseurs	72
I.4.2.2.	Réactions stœchiométriques	73
I.4.2.3.	Calculs théoriques du mécanisme mis en jeu.....	76
I.4.2.4.	Conclusion sur la réaction de couplage croisé de Negishi.....	80
I.5.	Application au couplage croisé de Suzuki-Miyaura	82
I.5.1.	Optimisation des conditions expérimentales	82
I.5.2.	Etude mécanistique préliminaire	84
I.5.2.1.	Précédents.....	84
I.5.2.2.	Etude catalytique à partir de différents précurseurs métalliques	86
I.5.2.3.	Réactions stœchiométriques : études préliminaires	88
I.5.2.4.	Etude de l'impact électronique des deux substituants	93
I.6.	Conclusions et perspectives	95
	Références bibliographiques	97
Chapitre III	- Etat de l'art sur la formation de liaisons C-CF ₃	101
III.1.	Intérêt pour la formation de liaisons C-R _f (R _f = F, CF ₃).....	103
III.2.	Le groupement CF ₃ en tant que ligand.....	106
III.3.	Couplage croisé C-CF ₃ mettant en œuvre un complexe de type [M-CF ₃]	107
III.3.1.	Couplage stœchiométrique <i>via</i> l'utilisation de complexes de cuivre	107
III.3.2.	Couplage stœchiométrique <i>via</i> l'utilisation de complexes de palladium de basse valence.....	116
III.3.3.	Couplage stœchiométrique <i>via</i> l'utilisation de complexes de palladium de haute valence	118

III.4. Vers les premières versions catalytiques de la réaction de formation de liaisons C-CF ₃	119
III.4.1. Procédés catalytiques <i>via</i> l'utilisation de complexe de cuivre comme catalyseur.....	119
III.4.2. Procédés catalytiques <i>via</i> l'utilisation de complexe de palladium comme catalyseur.....	121
III.5. Vers l'utilisation de complexes de nickel.....	124
III.5.1. Couplage stœchiométrique <i>via</i> l'utilisation de complexes de nickel de basse valence	124
III.5.2. Synthèse de complexes de nickel(III) comme intermédiaires des réactions de couplage croisé.....	125
III.5.3. Vers l'utilisation de complexes de nickel(IV) permettant la formation de liaisons C-CF ₃	129
III.6. Remarques générales et objectifs visés.....	131
Références bibliographiques.....	133
Chapitre IV - Synthèse de complexes de nickel à haute valence et application à la trifluorométhylation de noyaux aromatiques.....	141
IV.1. Vers une voie d'accès généralisable aux complexes de nickel à haute valence.	143
IV.2. Synthèse des espèces de type [Ni ^{II} (CF ₃) ₂].....	144
IV.3. Oxydation vers des complexes de nickel(III).....	147
IV.3.1. Synthèse d'un complexe dimérique de nickel(III).....	147
IV.3.2. Synthèse de monomères de nickel(III).....	154
IV.3.2.1. Oxydation du complexe [(bipy)Ni(CF ₃) ₂], IV.3.....	154
IV.3.2.2. Oxydation du complexe [(terpy)Ni(CF ₃) ₂], IV.4.....	157
IV.4. Etude de réactivité des différents complexes de nickel(III).....	159
IV.4.1. Echange de ligands sur le complexe dimérique IV.5.....	159
IV.4.2. Voie alternative à la synthèse du complexe dimérique IV.5.....	163
IV.4.3. Etude de réactivité des complexes de nickel(III) monomériques vis-à-vis des silanes et des organomagnésiens.....	163
IV.5. Premier exemple d'activation C-H d'un noyau aromatique à partir d'un complexe de nickel(IV).....	165
IV.5.1. Trifluorométhylation de la pyridine.....	165
IV.5.2. Etude mécanistique de la formation de liaison C-CF ₃	168

IV.6. Vers la généralisation de l'activation de liaisons C-H <i>via</i> un complexe de nickel(IV).....	174
IV.6.1. Synthèse et isolement du complexe [(py) ₂ NiF ₂ (CF ₃) ₂], IV.12.....	174
IV.6.2. Trifluorométhylation du 1,2-dichlorobenzène.....	178
IV.7. Conclusions et perspectives	189
Références bibliographiques	191
Conclusion générale et perspectives.....	193
Experimental Part.....	143
A. Experimental Conditions	199
A.1. General Procedures.....	199
A.1. Characterization techniques	199
A.1.1. NMR Spectroscopy.....	199
A.1.2. EPR Spectroscopy	200
A.1.3. Elemental Analysis.....	200
A.1.4. X-ray Crystallography	200
A.1.5. Theoretical Studies	201
B. Procedures.....	201
B.1. General Remarks	201
B.2. Chapter II.....	202
B.3. Chapter IV	211
Références bibliographiques	217
<i>Annexes</i>	199
<i>Crystallographic data</i>	221

Glossaire

AgBF₄ tétrafluoroborate d'argent

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

bipy : 2,2'-bipyridine

BuPAd₂ : *n*-butyl-1-diadamantylphosphine

BV : Basse Vacante

CH₂Cl₂ : dichlorométhane

C₂H₄ : éthylène

COD : 1,4-cyclooctadiène

DCE : 1,2-dichloroéthane

DFT : Density Functional Theory

DME : 1,2-diméthoxyéthane

DMF : N,N-diméthylformamide

dcpp : 1,3-*bis*(dicyclohexylphosphino)propane

dippe : 1,2-bis(diisopropylphosphino)éthane

dppe : 1,2-*bis*(diphénylphosphino)éthane

dppf : 1,1'-*bis*(diphénylphosphino)ferrocène

dppp : 1,3-*bis*(diphénylphosphino)propane

Et₂O : éther diéthylique

[FcPF₆] : hexafluorophosphate de ferrocénium

F-pyridinium : triflate de N-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium

F-TEDA = Selectfluor® : *bis*(tétrafluoroborate) de 1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane

GC-MS : Chromatographie en phase gaz couplée à un spectromètre de masse

HO : Haute occupée

HSAB : Hard and Soft (Lewis) Acid and Base

Hz : Hertz

KC₈ : potassium graphite
KF : fluorure de potassium
K₂CO₃ : carbonate de potassium
K₃PO₄ : phosphate de potassium tripotassique
MeCN : acétonitrile
Na/naphtalène : naphtalénure de sodium
NHC : N-Heterocyclic Carbene
NiCl₂ : dichlorure de nickel(II)
NMP : N-méthyl-2-pyrrolidone
PBN : N-*tert*-butyl- α -phénylnitronne
PCy₃ : tricyclohexylphosphine
PFA : poly(fluoroacrylate)
PhCN : benzonitrile
phen : 1,10-phénantroline
PhZnCl : chlorure de phénylzincique
PPh₃ : triphénylphosphine
ppm : partie par million
py : pyridine
Réactif de Ruppert-Parkash : TMSCF₃
Réactif d'Umemoto : S-TDIT = triflate de S-(trifluorométhyl)dibenzothiophénium
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RPE : résonance paramagnétique électronique
TBAT : difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
*t*Bu-bipy : 4,4'-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine
TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
TEP : Tomoscintigraphie par Emission de Positons
terpy : 2,2':6',2''-terpyridine
THF : tétrahydrofurane
TMAF : fluorure de tétraméthylammonium

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

Tp : tri(3,5-diméthyl-1-pyrazolyl)borohydrure de potassium

SOMO : Single Occupied Molecular Orbital

SQUID : Superconducting Quantum Interference Device

XeF₂ : difluorure de xénon

Introduction générale

Les réactions de couplages croisés sont depuis longtemps reconnues comme l'un des outils les plus puissants pour la synthèse de produits d'intérêt. Elles permettent de coupler des dérivés halogénés à une large gamme de composés organiques ou organométalliques nucléophiles pour former des liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. La formation de telles liaisons est par ailleurs très utile pour les industries pharmaceutiques et agrochimiques. Ces dernières décennies, la raréfaction du palladium (métal de référence pour ce type de réaction) a conduit au développement de nouvelles méthodologies de synthèse faisant appel à des métaux non-précieux et plus abondants. En tant qu'élément du groupe 10, le nickel semble un candidat idéal puisqu'il peut accomplir les mêmes étapes élémentaires que le palladium. En revanche, la compréhension des systèmes impliquant le nickel est difficile. En effet, le nickel permet d'accéder plus facilement à des degrés d'oxydation allant de 0 à +III, et même à +IV très récemment. Cette capacité en fait également sa force puisque le nickel peut alors permettre de développer de nouvelles réactivités jusque-là peu observées ou non explorées. Nous avons ainsi envisagé la synthèse de complexes de nickel aux différents degrés d'oxydation 0, +I, +II, +III et +IV afin d'en étudier leur réactivité.

Deux volets seront développés dans ce manuscrit : (i) la synthèse d'espèces de nickel(0) stables et leur étude en tant que catalyseurs pour les réactions de formation de liaisons C-C ; (ii) le développement d'une voie d'accès à des complexes simples de nickel(III) ou de nickel(IV) et l'étude de leur réactivité en tant que précurseurs pour la formation de liaisons C-CF₃.

La première partie de ce mémoire sera consacrée aux réactions de couplages croisés pour la formation de liaisons C-C. Le **premier chapitre** retracera l'utilisation des complexes de nickel en tant que catalyseurs dans les réactions de type Negishi et Suzuki-Miyaura et reviendra sur les études mécanistiques ayant permis de mieux appréhender le fonctionnement de ces réactions. Dans le **deuxième chapitre**, nous décrirons tout d'abord la synthèse de complexes à basse valence de nickel(0) portant un ligand *bis*-phosphine stables et isolables. Nous étudierons ensuite leur réactivité afin d'évaluer leur capacité à promouvoir la formation de liaisons carbone-carbone. Leur application en tant que catalyseur pour la réaction de Negishi sera ensuite démontrée et une étude expérimentale et théorique complète permettra d'élucider le mécanisme réactionnel. Finalement,

les complexes de nickel(0) seront testés en tant que catalyseurs pour la réaction de Suzuki-Miyaura et les premiers éléments d'une étude mécanistique seront présentés.

La seconde partie du manuscrit sera consacrée aux réactions de couplages croisés pour la formation de liaisons C–CF₃. Le **troisième chapitre** reviendra sur les découvertes liées à la trifluorométhylation de produits organiques *via* l'utilisation de métaux de transition. Dans le **quatrième chapitre**, nous nous proposons de développer une voie d'accès à des complexes à haute valence de nickel(III) isolables. Leur capacité à promouvoir l'étape d'élimination réductrice pour former une liaison C–CF₃ sera évaluée. Finalement une voie d'accès à un complexe de nickel(IV) stable et isolable sera décrite. Ce complexe mettra pour la première fois en évidence la capacité d'espèces de nickel(IV) à promouvoir la fonctionnalisation de liaisons C–H de noyaux aromatiques.

*Chapitre I - Les réactions de couplage
croisé pour la formation de liaisons
carbone-carbone*

I.1. De l'intérêt de la formation de liaisons carbone-carbone

Dès le XIX^{ème} siècle et la première synthèse d'acide salicylique par Kolbe, les réactions de formation de liaisons carbone-carbone ont joué un rôle important dans l'évolution de la synthèse organique. [1] Les réactions de type Diels-Alder ou Wittig sont quelques exemples de procédés ayant permis la formation de fragments organiques complexes et un accès facilité aux molécules d'intérêt. La deuxième moitié du XX^{ème} siècle a vu le développement d'une nouvelle méthodologie de formation de liaisons carbone-carbone qui a bouleversé la manière d'envisager la synthèse de composés organiques. Ces méthodologies ont connues un essor considérable et ont notamment été adoptées par les industriels. [2-8] En effet, la réaction de couplage croisé est un outil puissant qui n'a eu besoin que de peu de temps pour se faire une place très importante dans les industries pharmaceutiques ou agrochimiques. [9] Sa mise en œuvre permet ainsi un accès simplifié à de nombreux produits naturels [10] ou d'intérêt biologique. [11-13]

La réaction de couplage croisé est classiquement une réaction entre un halogénure aromatique électrophile et une espèce aromatique organique nucléophile (agent de transmétallation) supportée par un catalyseur. Historiquement, le catalyseur de choix pour cette réaction est le palladium. [14] Il s'agit d'une réaction à trois étapes élémentaires : l'addition oxydante, la transmétallation et l'élimination réductrice (**Schéma I-1**).

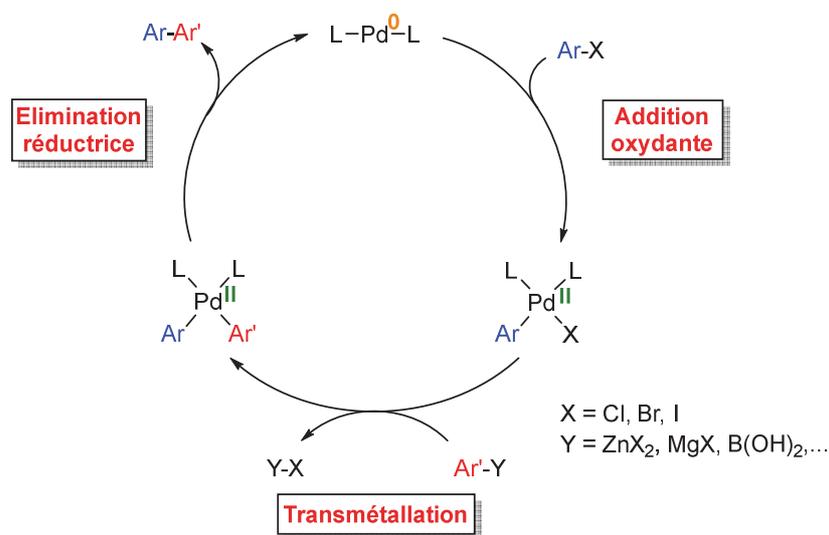


Schéma I-1 : Schéma général de la réaction de couplage croisé

Différents types de couplages croisés ont été rapportés en faisant varier les catalyseurs et les agents de transmétallation mis en jeu. L'efficacité et l'intérêt de ces réactions sont tels qu'en 2010, le prix Nobel de Chimie fut attribué à Richard Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki pour leurs travaux respectifs sur les réactions de couplage croisé. [15,16]

I.1.1. Le couplage croisé de Negishi

C'est en 1977 qu'Ei-ichi Negishi rapporte pour la première fois la création de liaison carbone-carbone *via* l'utilisation d'un organozincique comme agent de transmétallation. [17] Il démontre qu'il est possible d'obtenir des composés biaryles, de manière catalytique, par la réaction entre un bromoarène ou un iodoarène et un organozincique en présence de 5 mol% d'un catalyseur de M(0) : le *tétrakis*(triphénylphosphine)nickel(0) préparé *in situ* par la réduction de [Ni(acac)₂] par DIBAH en présence de PPh₃, ou un complexe de palladium(0), préparé *in situ* par la réduction de dichloro-*bis*(triphénylphosphine)palladium (II) par DIBAH (**Schéma I-2**).

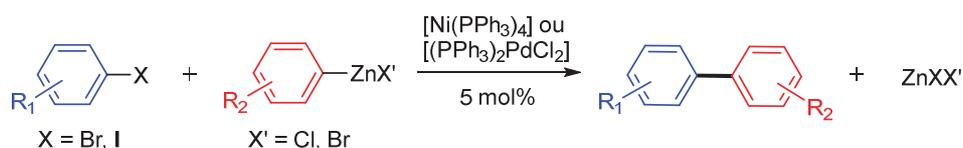


Schéma I-2 : Réaction de couplage croisé de type Negishi

La meilleure stabilité des organozinciques (en comparaison des organomagnésiens) et le caractère ionique de la liaison C-Zn qui font de ces derniers des réactifs basiques et nucléophiles sont autant d'explications de l'intérêt de ce couplage au niveau industriel. [18-23] De plus, l'utilisation possible du nickel comme précurseur catalytique et les conditions expérimentales douces qu'il est possible de mettre en œuvre rendent cette réaction très intéressante. [24] En revanche, les dérivés zinciques sont sensibles à l'eau et leur traitement en tant que déchet est délicat.

I.1.2. Le couplage croisé de Suzuki-Miyaura

C'est en 1979 qu'Akira Suzuki et Norio Miyaura ont rapporté la formation de liaisons C-C *via* l'utilisation de *tétrakis*(triphénylphosphine)palladium(0) comme catalyseur et d'un acide boronique en présence d'une base (**Schéma I-3**). [25] L'utilisation d'un acide boronique comme

agent de transmétallation a permis à cette catalyse d'être de loin la réaction la plus développée et la plus utilisée au niveau industriel. [26-37] En effet, contrairement à ses analogues de zinc et de magnésium, les dérivés d'acides boroniques sont stables à l'eau, à l'air, à la température et ne coûtent pas chers. De plus, le traitement des sous-produits inorganiques boroniques est très simple et il a été très rapidement possible de fonctionnaliser des dérivés chloroaromatiques, moins chers et plus abondants que les dérivés iodés ou bromés. [38-43]

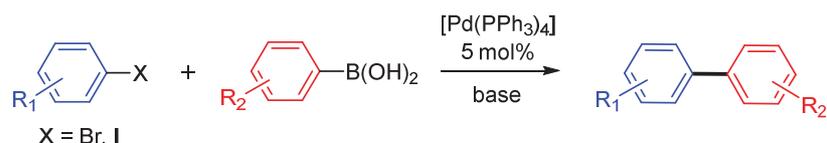


Schéma I-3 : Réaction de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura

I.1.3. Et bien d'autres...

De nombreuses réactions de couplages croisés ont également été développées faisant principalement varier l'agent de transmétallation utilisé (**Tableau I-1**). La première d'entre elle est sans aucun doute la réaction de Mizoroki-Heck (**entrée 1**). [44,45] Historiquement supportée par un catalyseur au palladium, cette réaction permet la formation d'un alcène substitué à partir d'un dérivé halogéné insaturé et d'un alcène en présence d'une base. La réaction de Sonogashira permet quant à elle la formation d'alcynes substitués et nécessite l'utilisation d'une base et d'un sel de cuivre(I) comme co-catalyseur du palladium (**entrée 2**). [46] De manière analogue aux réactions de Negishi et de Suzuki-Miyaura, les réactions de Stille, Hiyama et Corriu-Kumada conduisent à la formation de composés biaryles et font appel à des dérivés organostanniques, des organosilanes ou des organomagnésiens respectivement (**entrée 3-5**). [47-51]

Tableau I-1 : Résumé de différentes réactions de couplage croisé pour la formation de liaisons C-C

Entrée	Couplage croisé	Agent de transmétallation	Catal. historique
1	Mizoroki-Heck	$\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{R}' + \text{base}$	Pd
2	Sonogashira	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}' + \text{base}$	Pd/Cu
3	Stille	$(\text{R}_1)_3\text{Sn}-\text{R}'$	Pd
4	Hiyama	$(\text{R}_1)_3\text{Si}-\text{R}' + \text{sel de fluor}$	Pd
5	Corriu-Kumada	$\text{MgX}_2-\text{R}'$	Ni

Ainsi, la quasi-totalité des réactions de couplages croisés ont toutes été découvertes *via* l'utilisation de complexes de palladium. Il est toutefois à noter que les premiers tests des réactions de Negishi et de Corriu-Kumada ont été rapportés en utilisant des catalyseurs au nickel. Si cela s'explique par une plus grande réactivité des complexes de nickel (*cf.* I.2.1.), là encore ce sont des complexes de palladium qui se sont rapidement imposés comme catalyseurs de choix du fait de leur stabilité, permettant ainsi une compréhension mécanistique et un développement plus rapide de ces réactions.

I.2. Vers l'utilisation de complexes de nickel comme catalyseur

Les réactions de couplage croisé ont presque toutes été développées en utilisant des complexes de palladium comme catalyseur. Mais sa faible abondance naturelle (0,015 ppm dans la croûte terrestre) rend naturellement cette source métallique de plus en plus onéreuse. ^[52-54] C'est pourquoi il est important de développer de nouveaux catalyseurs basés sur des métaux de transition plus abondants tels que le nickel.

I.2.1. Propriétés du nickel

Le nickel est un métal de transition aux propriétés très intéressantes et de nombreux groupes de recherche se sont penchés sur son utilisation. ^[55] Le nickel est un métal de transition tardif relativement électropositif. Comme il s'agit d'un élément de la première ligne des métaux de transition, le nickel possède un plus petit rayon atomique que le palladium et le platine. ^[56] De manière générale, l'énergie d'interaction entre un métal et un ligand comprend deux termes : le premier rend compte de l'attraction des charges entre l'ion métallique et le ligand ; et le second de l'interaction entre leurs orbitales frontières. La théorie HSAB (Hard and Soft (Lewis) Acids and Bases) permet de donner une idée de ces interactions. Par exemple, le nickel(0) est considéré comme un acide de Lewis mou et préfère se lier à une base de Lewis molle telle qu'une phosphine. En revanche, le nickel(II), moins riche en électrons, est un acide de Lewis intermédiaire et préfère se lier à une base de Lewis intermédiaire telle qu'une amine. Ainsi, si on s'intéresse aux étapes élémentaires d'une réaction de couplage croisé, on comprend donc intuitivement que des ligands

donneurs vont favoriser l'étape d'addition oxydante alors que des ligands accepteurs vont favoriser l'élimination réductrice. Finalement, les liaisons M-L étant classiquement moins fortes pour les métaux de la première série que pour ceux de la seconde et troisième série, il sera *a priori* cinétiquement favorable d'utiliser le nickel par rapport au palladium pour fabriquer et rompre des liaisons M-C.

L'autre différence notable du nickel est qu'il permet d'avoir facilement accès à des complexes au degré d'oxydation allant de 0 à +III. Les cycles catalytiques décrits au palladium ont très largement été étudiés et sont parfaitement définis comme fonctionnant *via* un système Pd(0)/Pd(II). [57-62] D'une manière similaire, les réactions effectuées avec du nickel comme catalyseur peuvent être imaginées sur un régime Ni(0)/Ni(II). En revanche, la facilité d'accès aux degrés d'oxydation +I et +III permet d'envisager mécanismes différents ou radicalaires. De fait, les réactions catalytiques peuvent être basées sur un système Ni(0)/Ni(II) ou bien sur un système Ni(I)/Ni(III), ce qui complique la compréhension des mécanismes mis en jeu lorsque des complexes de nickel sont utilisés.

I.2.2. L'importance du choix des ligands

Pour développer des catalyses homogènes efficaces, le point crucial est le choix du (ou des) ligand(s). En effet, tout l'enjeu est de former des précurseurs catalytiques assez stables pour être isolés et manipulés facilement, mais suffisamment réactifs vis-à-vis des étapes élémentaires d'une réaction de couplage croisé. Dans ce but, l'impact des phosphines en tant que ligands a largement été étudié et c'est plus particulièrement à ces dernières que ce chapitre est consacré.

Les phosphines ont connu un intérêt particulier du fait de leurs propriétés singulières. Il est en effet facilement possible de moduler la nature d'un ligand phosphine en ce qui concerne les propriétés électroniques et stériques en modifiant les groupements qui lui sont associés. Un très grand nombre de ligands phosphine sont par ailleurs commerciaux. Une phosphine de type PR_3 possède une paire libre et est donc un ligand donneur à deux électrons de type L. Comme l'atome de phosphore est plus électro-négatif que les atomes de carbone des groupements R et que l'hybridation des orbitales sp^2 d'une phosphine est plutôt faible, l'orbitale moléculaire σ^* est relativement développée sur l'atome de phosphore. De fait, les phosphines sont également des ligands accepteurs. Ainsi, elles possèdent un caractère relativement mou selon la théorie HSAB.

Elles peuvent en revanche être des ligands plus ou moins donneurs en fonction des groupements alkyles ou aryles qu'elles portent.

Le premier exemple montrant l'impact positif de l'utilisation d'une phosphine remonte à 1948. Reppe *et al.* ont ainsi observé que la réaction entre un alcyne, un alcool et un ester vinylique conduisant à la formation d'ester acrylique avait un meilleur rendement et une meilleure sélectivité lorsqu'un complexe de nickel portant des ligands *mono*-phosphines était utilisé comme catalyseur plutôt que le métal dihalogéné « nu », portant de fait les alcènes ou alcyne du milieu réactionnel comme ligands (**Schéma I-4**). [63]

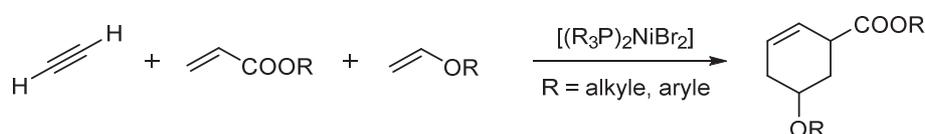


Schéma I-4 : Synthèse d'ester acrylique cyclique par Reppe

C'est à partir des années 1960 que l'utilisation des ligands phosphines a été pérennisée avec l'apparition de la première hydrogénation d'alcènes catalysée par un complexe de platine portant des ligands triphénylphosphines. [64] C'est lors de cette même décennie qu'un des catalyseurs les plus utilisés dans le domaine de l'hydrogénation a été développé. En effet, c'est en 1965 que Wilkinson *et al.* ont rapporté pour la première fois l'utilisation d'un complexe de rhodium(I) portant trois ligands triphénylphosphines comme catalyseur de la réaction d'hydrogénation d'alcyne et d'alcène (**Schéma I-5**). Ce catalyseur de choix est encore à ce jour largement utilisé en synthèse organique. [65-67]

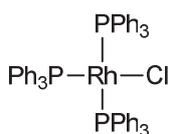


Schéma I-5 : Catalyseur de Wilkinson

L'effet bénéfique des phosphines sur les réactions catalytiques a très rapidement intéressé les industriels, notamment dans le domaine de la pétrochimie. L'un des premiers exemples de catalyse utilisant un complexe portant des ligands phosphines a été développé par la Shell Oil Company. [68-70] Ce premier procédé breveté consiste en l'hydroformylation d'alcènes *via* l'utilisation de complexes de cobalt portant des ligands trialkylphosphines (**Schéma I-6**). Cette

réaction nécessite un chauffage important, mais permet d'obtenir une bonne sélectivité quant à la formation du produit linéaire d'hydroformylation.

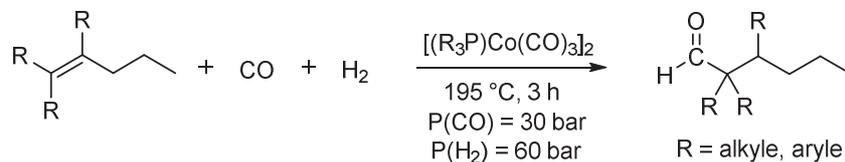


Schéma I-6 : Procédé d'hydroformylation d'alcènes développé et breveté par Shell Oil Company

De leur côté, les ligands phosphines bidentes ont joué un grand rôle dans le développement des catalyseurs organométalliques. Ces ligands ont montré leur capacité à mieux stabiliser que les *mono*-phosphines les complexes métalliques (effet entropique). Ces complexes peuvent même être trop stables pour permettre d'observer une réactivité intéressante. [71-76] Le développement de transformations énantiosélectives a pu se faire grâce à l'utilisation de phosphines énantiomériquement enrichies ou pures (**Schéma I-7**). Dans le premier article concernant cette approche, en 1968, Knowles a utilisé une monophosphine, enrichie à 69%, pour l'hydrogénation asymétrique de l'acide atropique. Peu après, Kagan, en 1971, a démontré l'utilité de ligands optiquement purs, dont la chiralité n'est pas portée par le centre phosphoré mais par le squelette entre les deux atomes de phosphore, issus du « pool chiral ». Ainsi, il a été possible d'utiliser le ligand asymétrique DIOP (2,3-*O*-isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-*bis*(diphénylphosphino)butane) dans une réaction d'hydrogénation de la N-acétylphénylalanine au rhodium. [71,77]. Knowles *et al.* ont également rapporté l'utilisation du ligand DIPAMP (1,2-*bis*((2-méthoxyphényl)phénylphosphino)éthane) pour ces réactions d'hydrogénation asymétrique. [78] L'utilisation de complexes de ruthénium portant un autre ligand chiral optiquement pur, BINAP (2,2'-*bis*(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle), a peu après été rapportée par Noyori pour l'hydrogénation asymétrique d'alcènes. [79] Ces travaux ont par ailleurs été récompensés par l'attribution du prix Nobel de chimie pour moitié à Knowles et Noyori en 2001.

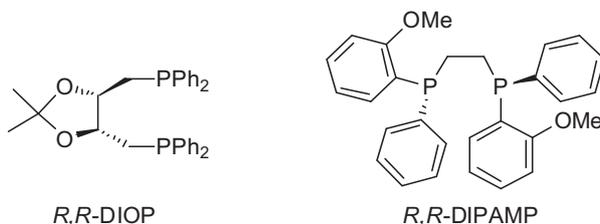


Schéma I-7 : Ligands utilisés par Kagan et Knowles pour les réactions d'hydrogénation au rhodium

Pendant de longues années, les ligands *bis*-phosphines ont été considérés comme induisant des catalyses lentes sans pour autant en comprendre la raison. Mais en 1979, Weeks *et al.* ont démontré que l'utilisation de ligands *bis*-phosphines portant un pont à quatre carbones ou plus conduit préférentiellement à la formation d'espèces bimétalliques, moins réactives que des espèces monométalliques. [80] Ainsi, si la donation d'un ligand phosphine est fortement dépendante des groupements fonctionnels portés par les atomes de phosphore, la géométrie des complexes synthétisés est, elle, fortement influencée par la flexibilité du pont carboné.

Les propriétés stériques des *mono*-phosphines ou des *bis*-phosphines sont déterminées par les trois substituants portés par les atomes de phosphore. L'angle de cône de Tolman θ est un paramètre permettant d'évaluer leur encombrement stérique (**Schéma I-8**). [81] Pour une *mono*-phosphine symétrique, il est défini par l'angle apex d'un cône centré à 2,28 Å du centre de l'atome de phosphore et dont les génératrices touchent les substituants les plus loin de l'atome de phosphore. Cette notion peut être étendue aux *bis*-phosphines et se définit alors comme l'angle de cône moyen entre les deux substituants de l'atome de phosphore et la bissectrice de l'angle P–M–P. De manière générale, les complexes les plus stables sont obtenus lorsqu'un cycle à cinq chaînons est formé, c'est-à-dire lorsqu'un ligand *bis*-phosphine avec un pont éthane est utilisé. Mais lors d'un processus catalytique, la possibilité de faire varier la géométrie du complexe peut être nécessaire pour accéder et stabiliser aux différents degrés d'oxydation impliqués. Le ligand choisi a une influence sur la stabilité des états intermédiaires du catalyseur. Le niveau de flexibilité apporté par le ligand, et donc la géométrie induite par ce dernier, peut ainsi permettre de mieux moduler la stabilité et la réactivité des complexes organométalliques. C'est pourquoi il est intéressant d'introduire ici la notion d'angle de morsure β . [82,89] L'angle de morsure β correspond à l'angle ligand–métal–ligand (**Schéma I-8**) et est un indicateur de la flexibilité du ligand si le pont employé est une chaîne alkyle.

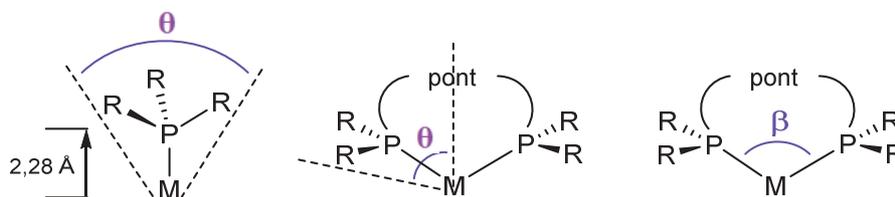


Schéma I-8 : Définition des angles de Tolman θ et de morsure β

En résumé, le choix du ligand est primordial pour le développement et la compréhension de systèmes catalytiques. Les réactions de couplage croisé au nickel impliquant des ligands phosphoré(s) pour la formation de liaisons C–C ont ainsi été fortement étudiées, notamment en utilisant des ligands *bis*-phosphines.

I.2.3. Du palladium au nickel

Comme déjà énoncé, le métal de choix utilisé dans ces réactions de couplage croisé comme catalyseur est le palladium. Si au départ, il s'agissait de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (PPh_3 = triphénylphosphine) et qu'une charge catalytique importante était bien souvent nécessaire (*ca.* 5 mol%), les ligands ont depuis lors évolué pour permettre l'accès à des systèmes plus efficaces. ^[84–86] Ces systèmes impliquent l'utilisation de *mono*-phosphines fortement encombrées et permettent au mieux l'utilisation de 0,025 mol% à 0,05 mol% de catalyseur. ^[87–91] Des précurseurs de palladium portant des ligands NHC (N-Heterocyclic Carbene) ont également été synthétisés et présentent une activité catalytique similaire (**Schéma I-9**). ^[92–94]

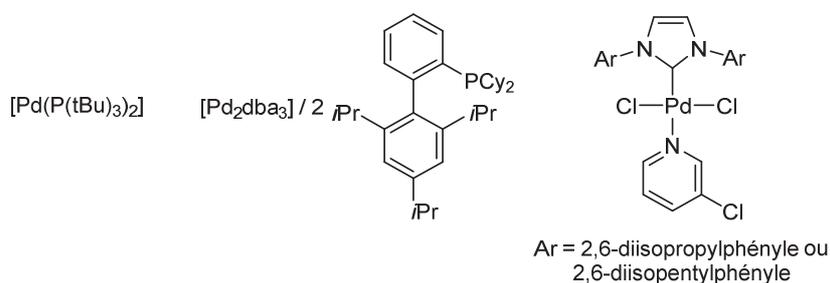


Schéma I-9 : Exemples de pré-catalyseurs de palladium

Rappelons néanmoins que Negishi a tout d'abord rapporté « sa » réaction de couplage croisé à partir du complexe $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4]$, formé *in situ* à partir d'acétylacétonate de nickel(II) $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$, de PPh_3 et d'hydruure de diisobutylammonium (DIBALH). ^[17] Jusqu'à récemment, des charges catalytiques relativement importantes (*ca.* 5 mol%) étaient nécessaires pour que la catalyse mise en œuvre soit efficace. ^[95] Mais des efforts ont été fait pour améliorer les procédés catalytiques utilisant des complexes de nickel.

De nombreux ligands ont été testés pour synthétiser des complexes de nickel et étudier leur activité catalytique. ^[3,54,95–97] C'est ainsi que des catalyseurs aussi efficaces que les complexes de palladium ont pu être développés, qui sont présentés ci-après. C'est principalement le cas des

ligands monodentes. Knochel *et al.* ont ainsi montré que la combinaison de phosphites et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) comme ligands avec dichlorure de nickel(II) (NiCl_2) permet d'effectuer la catalyse de Negishi à température ambiante avec seulement 0,05 mol% de métal et 0,2 mol% de chaque ligand. [98] Le catalyseur développé est relativement tolérant aux groupements fonctionnels et permet ainsi de synthétiser une large gamme de biaryles et d'hétérobiaryles. En revanche, les temps de réaction nécessaires sont relativement longs (de 1 à 48 heures). En 2011, Frech a développé un catalyseur basé sur des ligands cycloaminophosphines (**Schéma I-10**). [99] Fortement donneurs, ces ligands permettent de favoriser l'étape d'addition oxydante et de stabiliser les espèces intermédiaires. Le pré-catalyseur utilisé consiste en 1 équivalent de NiCl_2 et 2 équivalents de 1,1',1''-(phosphinetriyl)tripipéridine ($\text{P}(\text{NC}_5\text{H}_{10})_3$). Le complexe formé *in situ* donne accès à un grand nombre de biaryles puisqu'il permet de coupler des halogénoaromatiques appauvris ou enrichis avec un composé diarylzincique enrichi ou non. La réaction est rapide et ne nécessite que peu de pré-catalyseur (0,1 mol%), ce qui en fait l'un des procédés les plus efficaces à ce jour.

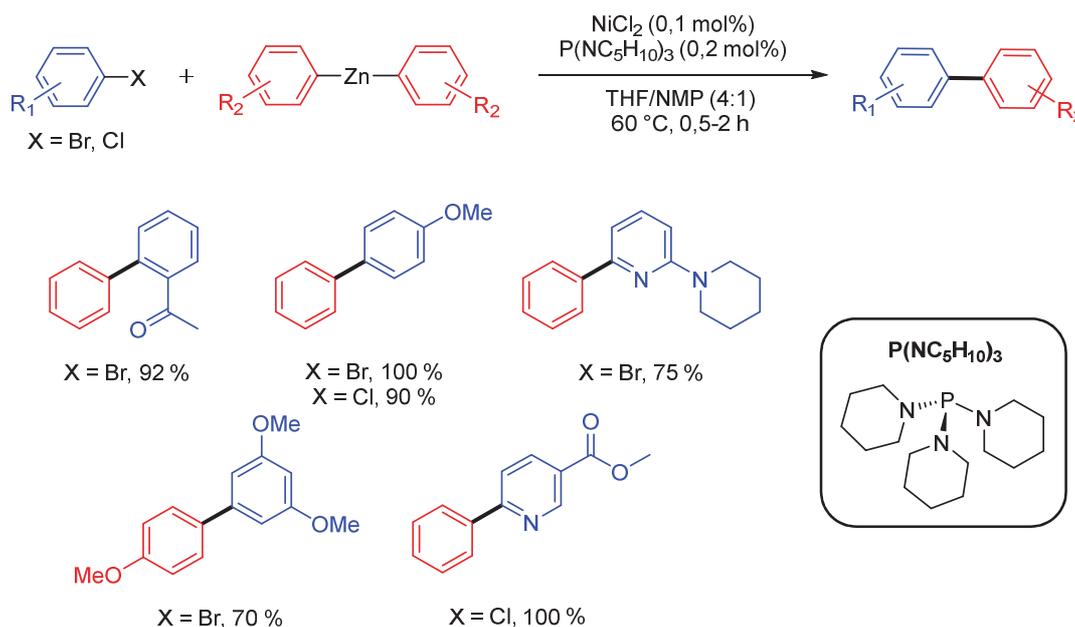
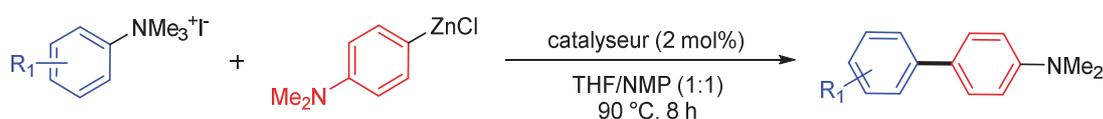


Schéma I-10 : Processus catalytique de type Negishi développé par Frech *et al.*

En 2011, Wang *et al.* ont réalisé une étude systématique sur différents systèmes impliquant des ligands phosphines monodentes et bidentes pour la formation de liaisons C–C *via* la fonctionnalisation de sel d'aryltriméthylammonium (**Schéma I-11**). [100] De manière intéressante, les complexes de palladium classiquement mis en jeu dans les catalyses de Negishi

ne sont que peu actifs alors que les complexes de nickel sont de très bons candidats. L'étude sur les différentes *mono*-phosphines étudiées montre qu'une phosphine portant des groupements donneurs alkyles est préférable à une phosphine portant des groupements phényles. Il est également important de noter que la 1,2-*bis*(diphénylphosphino)éthane (dppe) a montré une bonne activité catalytique, même si ce catalyseur reste légèrement moins performant. De fait, l'angle P–Ni–P mesuré dans les pré-catalyseurs ne semble pas grandement impactant dans le cadre de cette étude. Le pré-catalyseur $[(PCy_3)_2NiCl_2]$ ainsi identifié a démontré une bonne tolérance à différents groupements fonctionnels.



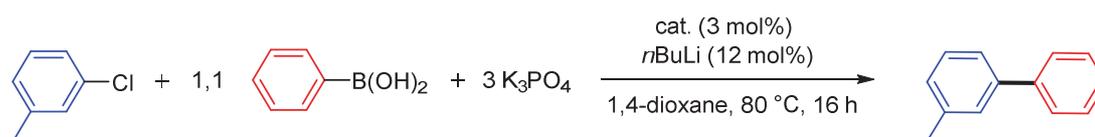
Entrée	Catalyseur	P–Ni–P (°)	Rendement (%)
1	$[(Ph_3P)_2NiCl_2]$	116,59	85
2	$[(Et_3P)_2NiCl_2]$	180	94
3	$[(PCy_3)_2NiCl_2]$	180	99
4	$[(dppe)NiCl_2]$	86,98	91

Schéma I-11 : Processus catalytique de Negishi développé par Wang *et al.*

Partant de ce résultat, des pré-catalyseurs de nickel similaires contenant la tricyclohexylphosphine comme ligand ont été développés pour le couplage croisé de Suzuki-Miyaura. C'est notamment le cas de Garg *et al.* qui ont démontré que le complexe $[(PCy_3)_2Ni(Ar)Cl]$ était un pré-catalyseur efficace pour un tel couplage. [101] En revanche, une charge catalytique importante (5 mol%) est nécessaire pour fonctionnaliser des arylpivalates. L'un des grands avantages qu'apportent ces complexes est leur stabilité à l'air. [102–104]

Des complexes stabilisés par des ligands *bis*-phosphines ont également été étudiés, principalement dans le cadre du couplage croisé de Suzuki-Miyaura. Hill *et al.* ont été les premiers à avoir rapporté la faisabilité d'une telle réactivité en 1995. [105] Dans une étude comparative entre différents complexes de palladium et un complexe de nickel(II) (réduit *in situ* en nickel(0) en présence de zinc) supporté par le ligand 1,1'-*bis*(diphénylphosphino)ferrocène, $[(dppf)NiCl_2]$, ils ont pu démontrer que le complexe de nickel était bien plus actif et sélectif que les complexes de palladium vis-à-vis du couplage croisé entre un arylsulfonate de méthyle et un acide boronique. Puis, Miyaura *et al.* ont ensuite montré que l'utilisation de 3 à 10 mol% du même pré-catalyseur

de nickel(II) (réduit *in situ* en nickel(0) par réaction avec du *n*-butyllithium) permettait d'effectuer le couplage entre des chloroarènes et des acides boroniques. [38,39] La comparaison entre différentes phosphines a montré que le choix du ligand était primordial, notamment en ce qui concerne la longueur du pont carboné du ligand *bis*-phosphine (**Schéma I-12**). Ainsi, il est clair que pour cette réaction, une petite chaîne carbonée telle que l'éthyle ne permet pas de stabiliser suffisamment les différents degrés d'oxydation du complexe au cours de la catalyse. De plus, ces études ont démontré que le [(dppf)NiCl₂] était un pré-catalyseur plus efficace et qu'il permettait de coupler aussi bien des dérivés portant des groupements fonctionnels électro-attracteurs qu'électro-donneurs. De manière intéressante, ces études ont également mis en évidence que si les catalyseurs de palladium fonctionnaient mieux en présence de traces d'eau, l'effet était inverse sur le catalyseur de nickel. De plus, l'utilisation d'un co-ligand a permis d'améliorer les rendements catalytiques et semble nécessaire pour stabiliser le complexe de nickel(0) formé *in situ*.



Entrée	cat. (10 mol%)	P-Ni-P (°)	Rendement (%)
1	(dppf)NiCl ₂	105,02	89
2	(dppe)NiCl ₂	87,24	18
3	(dppp)NiCl ₂	91,77	32
4	(dppb)NiCl ₂	X	56
5	(PPh ₃) ₂ NiCl ₂	116,59	77

Schéma I-12 : Comparaison entre différents précurseurs catalytiques

Puis, d'autres complexes similaires et stables à l'air ont été synthétisés et étudiés. Hartwig *et al.* ont notamment développé un pré-catalyseur de nickel(II), [(dppf)Ni(cinnamyl)Cl], capable de coupler des chlorohétéroarènes avec des acides hétéroarylborationiques (**Schéma I-13**). [106] De plus, seul 0,5 mol% de pré-catalyseur est nécessaire, ce qui en fait toujours l'un des plus efficaces pour le couplage croisé de Suzuki-Miyaura au nickel. Un analogue de ce complexe portant un groupement 2-méthyltolyl à la place du groupement cinnamyle a également démontré sa capacité à promouvoir l'amination de chloroarènes. [107]

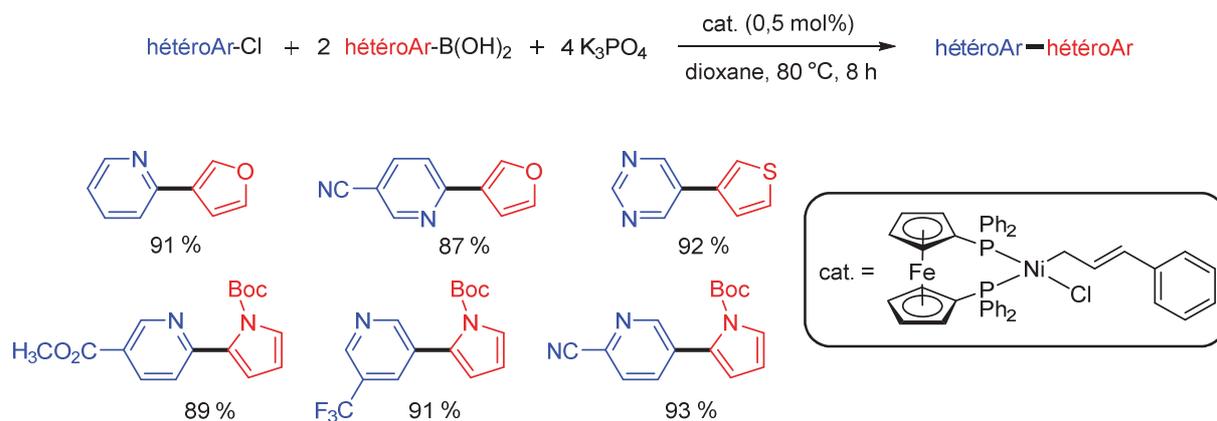


Schéma I-13 : Procédé catalytique développé par Hartwig *et al.*

Dans le même temps, Han *et al.* ont mis au point un autre pré-catalyseur de nickel(II) basé sur un ligand moins cher, la 1,3-*bis*(diphénylphosphino)propane (dppp) (**Schéma I-14**). [108] L'utilisation de 0,4 à 1 mol% de ce pré-catalyseur de NiCl₂ permet, en l'absence de réducteur, d'effectuer le couplage entre un acide arylboronique et un bromo- ou chloroarène en présence de phosphate de potassium tripotassique (K₃PO₄) dans le dioxane à 100 °C. Ce pré-catalyseur a permis d'activer une large gamme de bromo- ou chloroarènes, que la liaison C–Cl soit enrichie ou appauvrie.

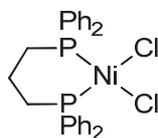


Schéma I-14 : Pré-catalyseur étudié par Han *et al.*

Ainsi, de nombreux catalyseurs ou pré-catalyseur ont été développés dans le but d'améliorer les catalyses de Negishi ou de Suzuki-Miyaura, et notamment permettre de diminuer la charge catalytique nécessaire. D'autres complexes ont été étudiés, faisant notamment appel à des ligands tridentes de type pince. [96,109–112] Mais c'est bien la compréhension du mécanisme réactionnel mis en jeu lors d'une catalyse qui est l'une des clés de l'amélioration du procédé catalytique.

I.3. Comprendre le fonctionnement des réactions de couplage croisé

Si des pré-catalyseurs de nickel efficaces ont été développés dans les dernières années, le mécanisme réactionnel des catalyses associées reste peu connu comparé aux systèmes utilisant des complexes de palladium. Comme déjà expliqué (*cf.* I.2.1.), la difficulté réside ici dans le fait que le nickel peut être stable dans des degrés d'oxydation allant de 0 à +III. Une étude portant sur la formation d'un produit d'homocouplage a d'ailleurs été conduite par Jutand *et al.* en 1988. [113] Dans ce cas précis, l'étude a porté sur un complexe de nickel portant un ligand dppe. Les résultats obtenus par voie électrochimique ont mis en évidence toute la complexité qu'implique l'utilisation de complexes de nickel puisque des complexes à chaque degré d'oxydation (de 0 à +III) étaient en réalité impliqués dans un tel processus.

Il est ainsi possible d'imaginer deux mécanismes : un cycle catalytique à deux électrons Ni(0)/Ni(II) ou un cycle catalytique dit radicalaire de type Ni(I)/Ni(III) (**Schéma I-15**). Des études ont pu être menées sur quelques systèmes et c'est sur ces derniers que ce paragraphe va tout d'abord porter.

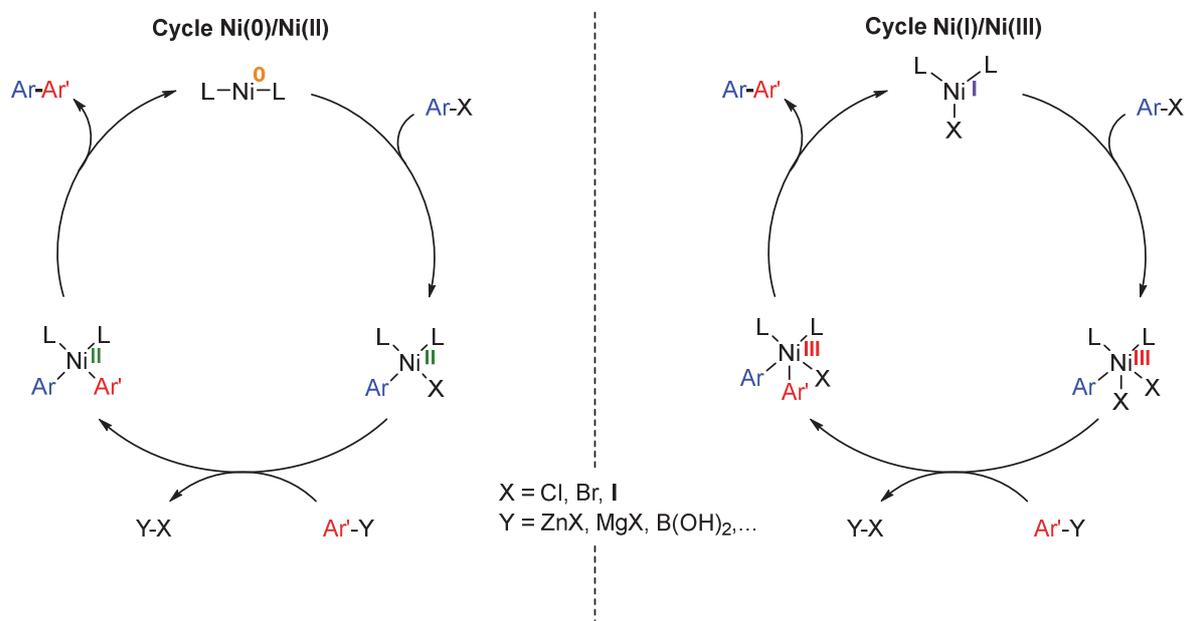


Schéma I-15 : Cycles classiquement envisagés pour les réactions de couplage croisé au nickel

I.3.1. Mécanisme Ni(I)/Ni(III)

Dès 1975, Kochi *et al.* se sont intéressés au mécanisme mis en jeu lors du couplage croisé de Negishi *via* la mise en place de réactions stœchiométriques (**Schéma I-16**).^[114,115] Ils ont ainsi étudié la réactivité du complexe de nickel(II) $[(Et_3P)_2NiBr(Ar)]$ **C** obtenu *via* la réaction entre un arylmagnésien et le complexe de nickel(II) dibromé **E**.^[116] Des études spectroscopiques et électrochimiques sur ce complexe ont révélé que la réaction avec un bromoarène conduit à la formation de biaryle. Un transfert mono-électronique conduit tout d'abord à la formation de l'espèce de nickel(I) (**A**). Puis l'addition oxydante du bromoarène au complexe **A** a lieu pour former le complexe de nickel(III) (**B**). La seconde étape correspond à la métathèse de ligands entre les complexes **B** et **C** pour former le complexe biarylnickel(III) **D**. Finalement, l'élimination réductrice au complexe **D** se produit et permet la formation d'un équivalent de biaryle et la formation du complexe **A** initial.

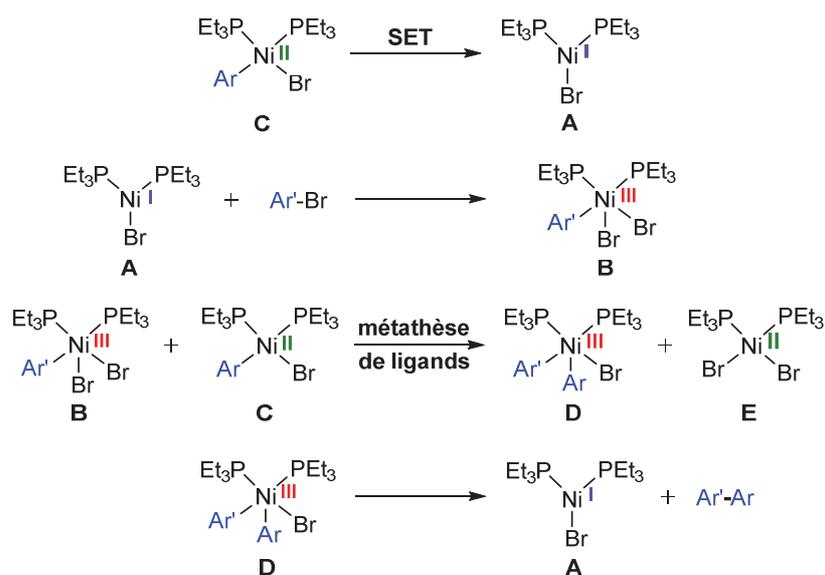


Schéma I-16 : Mécanisme réactionnel du couplage croisé proposé par Kochi *et al.*

En 1986, Colson et Kesley ont étudié la réaction d'homocouplage entre chloroarènes faisant intervenir un complexe de nickel comme catalyseur et un agent de réduction (Zn, Mg ou Mn) (**Schéma I-17**).^[117] Le mécanisme proposé ici est légèrement différent de celui proposé par Kochi *et al.*, puisque le complexe de nickel(II) est réduit par le zinc (agent de réduction). De manière intéressante, l'effet du ligand a également été étudié et il est apparu que les

triarylphosphines étaient de meilleurs ligands que les trialkylphosphines et que la présence de ligands bidentes (dppe) rendaient le système inefficace.

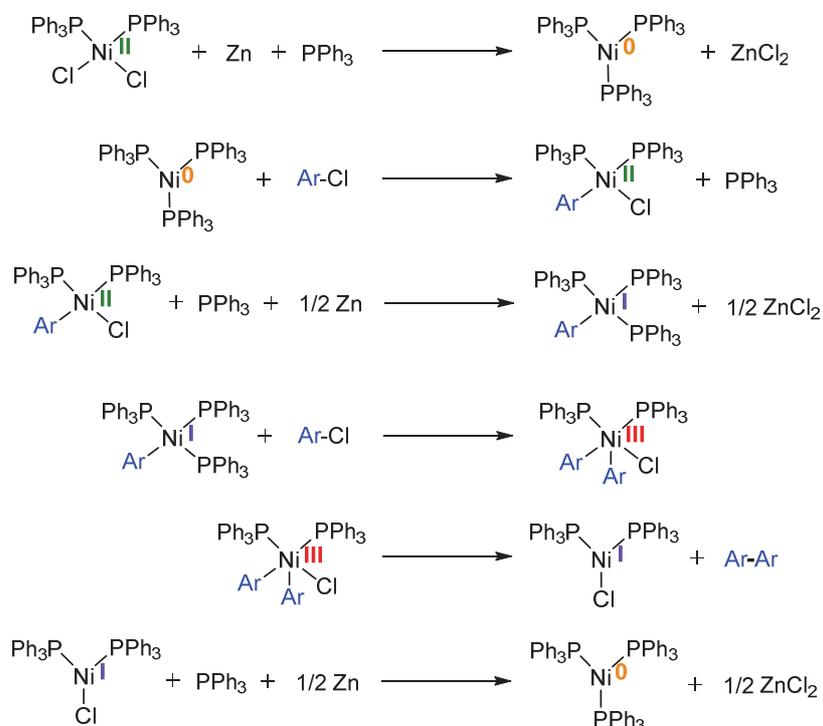


Schéma I-17 : Mécanisme réactionnel de la réaction d'homocouplage entre chloroarènes

Si ces résultats préliminaires sont extrêmement importants, ce n'est que récemment que des études mécanistiques plus complètes ont été rapportées. La première étude développée par Vicic *et al.* a permis de montrer qu'un complexe de nickel(I) peut être un intermédiaire clé pour la formation de liaisons C(sp³)-C(sp³) dans le cadre de l'utilisation d'un ligand tridentate à bases azotées. ^[118] En 2007, Cárdenas *et al.* se sont intéressés à la formation de liaisons C(sp³)-C(sp³) à partir d'un complexe de nickel(II) dichloré (**Schéma I-18**). ^[119] Dans les conditions catalytiques, 10 mol% du complexe de nickel et 10 mol% d'un ligand tridentate à bases azotées ((*S*)-*s*Bu-Pybox) sont associés pour former le pré-catalyseur de nickel(II). Lorsqu'un iodoalcane possédant un groupement allylique et un bromure d'alkylzincique (4 équivalents sont nécessaires) sont mis en présence, deux processus ont lieu : une cyclisation à l'iodoalcane et une réaction de couplage croisé de type Negishi avec de bons rendements. Des études expérimentales et par calculs DFT ont été menées afin d'élucider le mécanisme mis en jeu. Une réaction de couplage faisant intervenir une horloge radicalaire a permis de mettre en évidence la formation de radicaux au cours de la catalyse (**Schéma I-18, haut**). Un radical alkyle a ainsi pu être piégé par l'utilisation de 2,2,6,6-tétraméthyl-

1-pipéridinoxy (TEMPO) au cours d'une catalyse, permettant ainsi de prouver la formation d'un radical à partir d'un complexe de nickel(I) intermédiaire (**Schéma I-18, milieu**). Des calculs par DFT (Density Functional Theory) (où le ligand terpyridine a été modélisé pour simplifier les calculs) ont permis de montrer que la formation de ce radical est en effet énergétiquement plus favorable que la formation d'un complexe de nickel(II) dialkyle (5,5 kcal/mol *vs.* 10,2 kcal/mol pour chaque état intermédiaire respectivement), intermédiaire potentiel d'un cycle catalytique Ni(0)/Ni(II) (**Schéma I-18, bas**). En revanche, le radical ne semble finalement pas formé directement à partir d'un alkylnickel(I), mais par un transfert mono-électronique de l'iode vers le centre métallique.

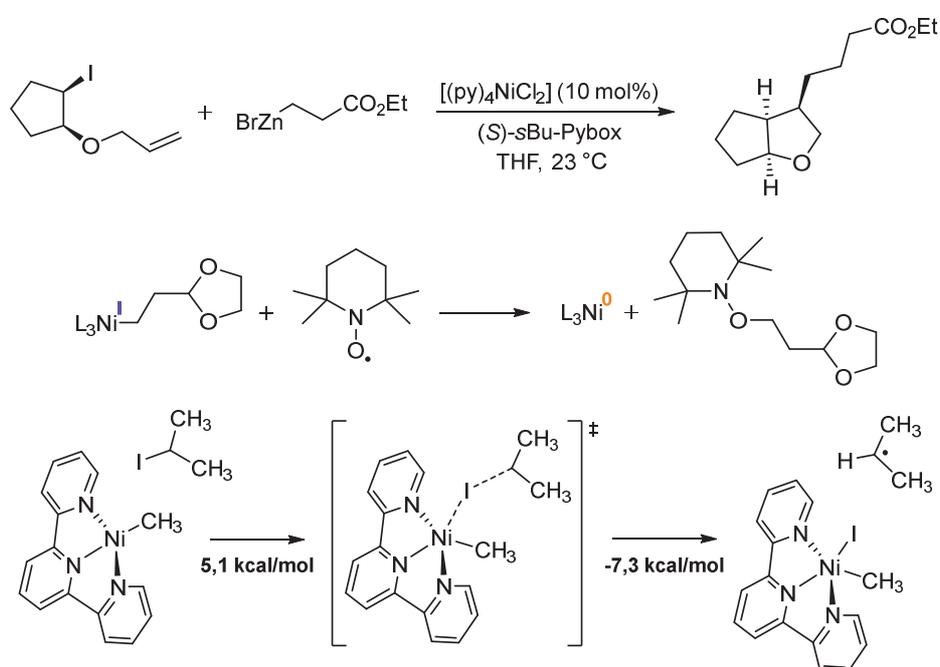


Schéma I-18 : Mise en évidence de la formation de radicaux au cours d'une catalyse (haut et milieu) et calculs DFT (bas) développés par Cárdenas *et al.*

Peu de temps après, ces résultats ont d'ailleurs conduit Molander *et al.* à proposer un procédé photoredox Ni/Ir pour une réaction de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura. [120,121] Le groupe de Frech a également conduit des études mécanistiques sur le système catalytique qu'ils ont développé (*cf.* §I.2.3). [99] Les expériences menées ont ainsi permis de mettre en évidence un système fonctionnant sur un régime Ni(I)/Ni(III) à deux électrons et montrant les mêmes étapes élémentaires que décrites au palladium (**Schéma I-15, droite**).

Si des efforts ont permis de mettre en évidence un tel mécanisme Ni(I)/Ni(III), *via* l'utilisation de calculs DFT notamment, ce n'est que très récemment que les premières espèces de nickel(III) portant des groupements aryles ou alkyles ont finalement pu être isolées et cristallisées. Dans un premier temps, Mirica *et al.* ont démontré en 2013 qu'une espèce de nickel(III) isolée portant un atome de brome et un groupement aromatique permettait d'effectuer un couplage de Corriu-Kumada en présence d'organomagnésien (**Schéma I-19**). [122] Pour stabiliser ce complexe hautement instable, un ligand tétradente à bases azotées fortement donneur ($t\text{BuN}_4$) a été utilisé. L'espèce intermédiaire portant un groupement alkyle et un groupement aryle a ainsi pu être isolée, cristallisée et caractérisée par spectroscopie de RPE (Résonance Paramagnétique Electronique) et par spectrométrie de masse. Suite aux tests stœchiométriques, des tests catalytiques (5 mol% de complexe de nickel ont été utilisés comme catalyseur) ont également permis de prouver que ce complexe de nickel(III) isolé était bien une espèce catalytiquement active pour une réaction de couplage croisé.

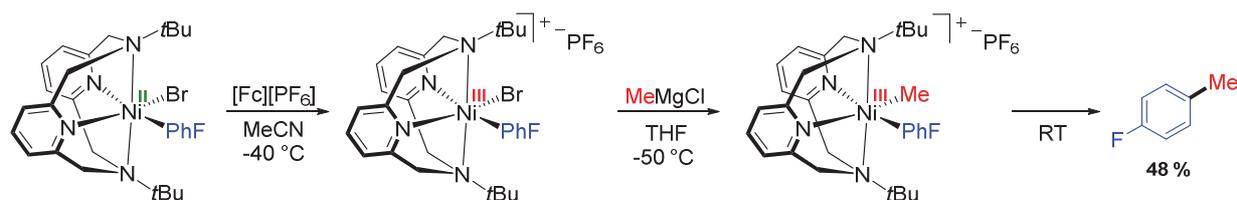


Schéma I-19 : Complexe de nickel(III) compétent aux réactions de couplage croisé isolé par Mirica

Puis, c'est en 2016 que la première espèce de nickel(III) portant deux groupements alkyles a pu être isolée, caractérisée et étudiée dans le cadre d'une réaction de couplage $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ (**Schéma I-20**). [123] Ce complexe a été synthétisé en effectuant la double transmétallation à un complexe de nickel(II) dibromé (portant le même type de ligand que précédemment, MeN_4) puis à son oxydation à un électron (à l'aide d'hexafluorophosphate de ferrocène $[\text{FcPF}_6]$) afin de former le complexe de nickel(III) cationique correspondant. Si ce complexe a pu être cristallisé et caractérisé, il est en revanche instable puisqu'en remontant à température ambiante, l'élimination réductrice se produit et conduit au produit de couplage. Les premiers tests catalytiques ont révélé que ce complexe était en effet compétent en tant que catalyseur (5 mol%) dans des réactions de Corriu-Kumada et Negishi. Une étude stœchiométrique a également été conduite afin de mieux appréhender le mécanisme mis en jeu. Tout comme Cárdenas *et al.* l'avaient démontré, [119] l'utilisation de TEMPO a permis de montrer que des radicaux peuvent facilement se former à partir d'un iodoalcane et en présence d'un complexe de nickel(II). Ces radicaux joueraient ainsi

un rôle essentiel dans la formation d'un complexe de nickel(III) au niveau catalytique. De plus, si un équivalent supplémentaire d'oxydant est ajouté à l'espèce de nickel(III) isolé, la réaction de couplage est plus efficace puisque 84 % de produit de couplage est formé contre 54 % si le complexe de nickel(III) est réchauffé à température ambiante, sans additif. L'hypothèse postulée par Mirica *et al.* est qu'une espèce de nickel(IV) dicationique pourrait en réalité être à l'origine de la réaction de couplage croisé, mais aucune preuve spectroscopique n'a pu être apportée à ce jour.

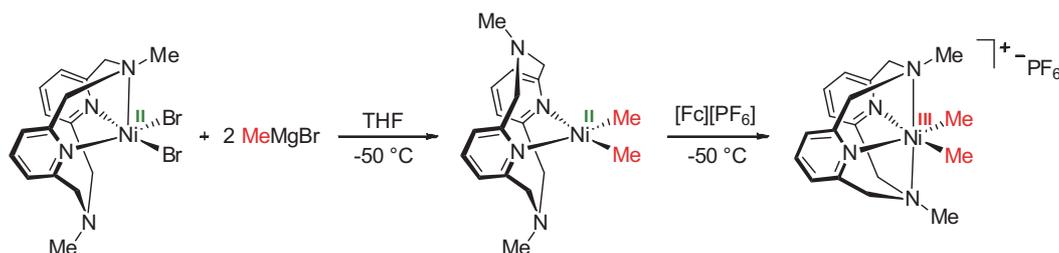


Schéma I-20 : Complexe de nickel(III) compétent aux réactions de couplage croisé isolé par Mirica

Si depuis les années 1970 des hypothèses avaient déjà vu le jour concernant des intermédiaires de nickel(III), il aura donc fallu attendre plus de 40 ans pour que les premières espèces isolées puissent complètement confirmer celles-ci. La possibilité d'accéder à des cycles catalytiques impliquant des espèces de nickel(I) et de nickel(III) lors de couplage croisé n'est ainsi plus à prouver. Mais qu'en est-il de la possibilité d'un cycle fonctionnant uniquement sur un régime Ni(0)/Ni(II) ?

I.3.2. Mécanisme Ni(0)/Ni(II)

Un complexe de nickel peut facilement accéder à un grand nombre de degré d'oxydation. Si la majorité des systèmes catalytiques développés fonctionnent sur un régime de type Ni(I)/Ni(III), certaines études ont mis en évidence la possibilité d'accéder à un cycle catalytique Ni(0)/Ni(II).

En premier lieu, Hill *et al.* ont étudié la réaction de couplage croisé entre un mésylate d'aryle et un acide boronique en présence d'une base, de zinc comme agent de réduction et d'un pré-catalyseur de nickel(II) (**Schéma I-21**).^[105] Le ligand utilisé ici est la dppf, *bis*-phosphine plus riche que la dppp utilisé par Colson et Kelsey^[117], et permet d'obtenir jusqu'à 80 % de produit de couplage et pas ou peu de produit d'homocouplage. L'hypothèse la plus sérieuse est que le ligand dppf joue un rôle crucial dans la stabilisation d'espèces de nickel(0) hautement insaturées,

permettant ainsi l'accès à un régime Ni(0)/Ni(II) comme classiquement observé dans le cas de catalyses au palladium. Toutefois, aucune étude expérimentale ou théorique n'a été conduite afin de discriminer l'un des deux mécanismes.

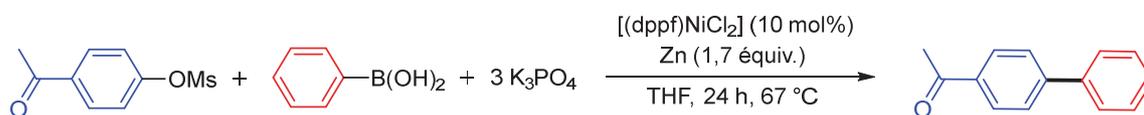


Schéma I-21 : Réaction de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura décrite par Hill *et al.*

En 2011, Garg *et al.* ont réalisé une étude alliant expérience et théorie sur la réaction de couplage croisé entre un acide boronique et un carbamate ou un sulfamate d'aryle, analogues des halogénoarènes. Cette étude portait sur un pré-catalyseur de nickel(II) dichloré portant des ligands tricyclohexylphosphines fortement donneurs (**Schéma I-22**). [124] D'une part, les études expérimentales mises en œuvre ont permis de montrer que l'étape cinétiquement déterminante est la transmétallation. D'autre part, l'étude théorique a révélé qu'un cycle catalytique Ni(0)/Ni(II) était tout à fait envisageable d'un point de vue énergétique : l'étape d'addition oxydante au complexe de nickel(0) est énergétiquement favorable puisque la barrière d'activation n'est que de 10,4 kcal/mol dans le cas des sulfamate d'aryles ; les calculs effectués sur l'étape de transmétallation sont en accord avec les résultats expérimentaux (barrière d'activation de 24,7 kcal/mol) ; et l'étape d'élimination réductrice ne nécessite que 2,8 kcal/mol et est donc facile.

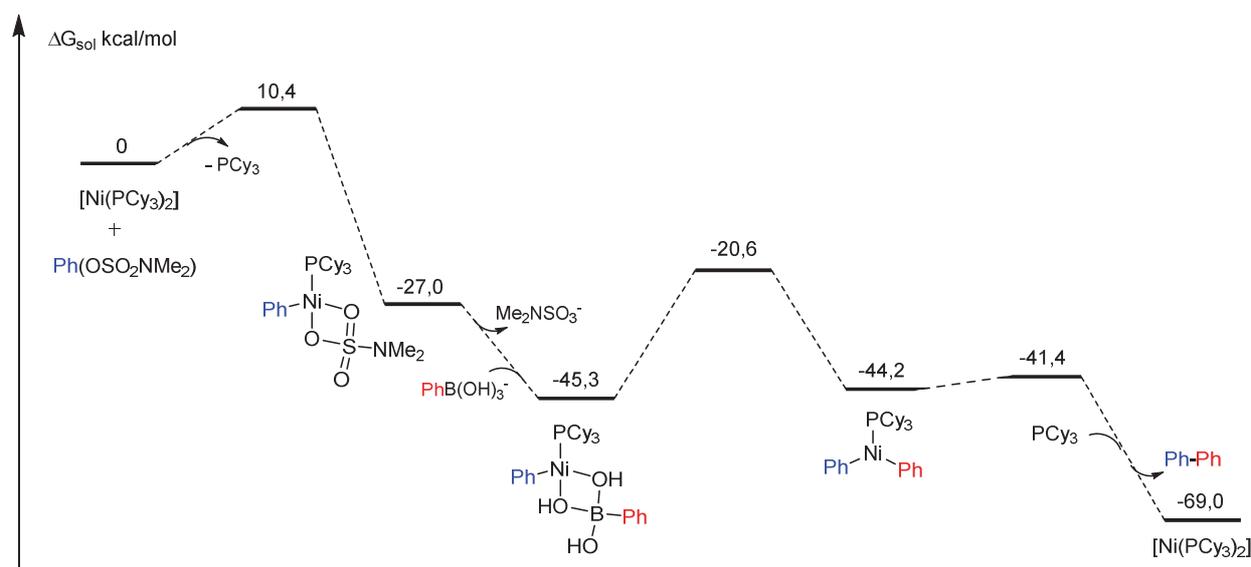


Schéma I-22 : Calculs théoriques réalisés sur la réaction de couplage entre le sulfamate de phényle et l'acide phénylboronique

Plusieurs études menées par Hartwig *et al.* ont ensuite mis en évidence le mécanisme mis en jeu lors de l'utilisation d'un ligand bidenté. ^[106,125,126] Dans un premier temps, la réaction de couplage croisé entre un acide boronique hétéroaromatique et un chloro- ou bromoarène a été étudiée en utilisant un pré-catalyseur de nickel(II) : le $[(\text{dppf})\text{Ni}(\text{cinnamyl})(\text{Cl})]$ (**Schéma I-23**). Une réaction stœchiométrique de l'étape de transmétallation a permis de montrer que la réaction entre ce précurseur métallique et un acide boronique en présence d'une base et d'un équivalent supplémentaire de dppf conduisait à la formation d'un complexe de Ni(0) portant deux ligands dppf et du produit de couplage. ^[106] D'autres ligands/systèmes ont été testés (PPh_3 , PCy_3 et $[(\text{dppf})\text{NiCl}_2]/\text{Zn}$, où le zinc est utilisé comme agent de réduction), mais n'ont pas permis d'obtenir des rendements supérieurs à 30 % lorsque le pré-catalyseur étudié permet d'obtenir 81 % de produit de couplage.

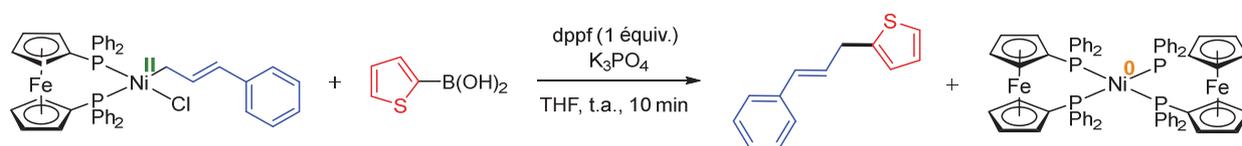


Schéma I-23 : Réaction stœchiométrique de couplage montrant la formation d'un complexe de nickel(0)

En 2014, Hartwig *et al.* ont ensuite étudié la réaction d'amination d'halogénoarènes à partir d'amines primaires aliphatiques et en présence d'une base (**Schéma I-24**). ^[125] Après avoir testé différentes combinaisons ligand/ $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ (COD = 1,4-cyclooctadiène), il est apparu que le complexe de nickel(0) $[(\text{BINAP})\text{Ni}(\text{PhCN})]$ (BINAP = 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle) était le pré-catalyseur le plus actif et que seuls 2 mol% de pré-catalyseur étaient nécessaires. L'étude mécanistique a ensuite porté sur ce complexe. En premier lieu, les réactions stœchiométriques d'addition oxydante au complexe de nickel(0) ont montré que le complexe de nickel(II) est formé rapidement à température ambiante en partant de chloroarènes enrichis ou appauvris en électron. Si ces complexes de nickel(II) sont stables sous forme solide, ils se dégradent en revanche rapidement en solution. En effet, après 48 heures à température ambiante, le produit d'homocouplage est obtenu, ainsi que 70 % d'un complexe de nickel(I) portant deux chlores pontant. Ce complexe de nickel(I) a également pu être isolé. Dans un deuxième temps, la transmétallation a été étudiée. Ainsi, la réaction entre le complexe de nickel(II) portant un groupement aryle et un chlore, une amine primaire aliphatique et une base en présence d'un équivalent supplémentaire de BINAP a conduit à la formation de la liaison C–N et d'un complexe de nickel(0) portant deux ligands BINAP en 5 minutes à température ambiante.

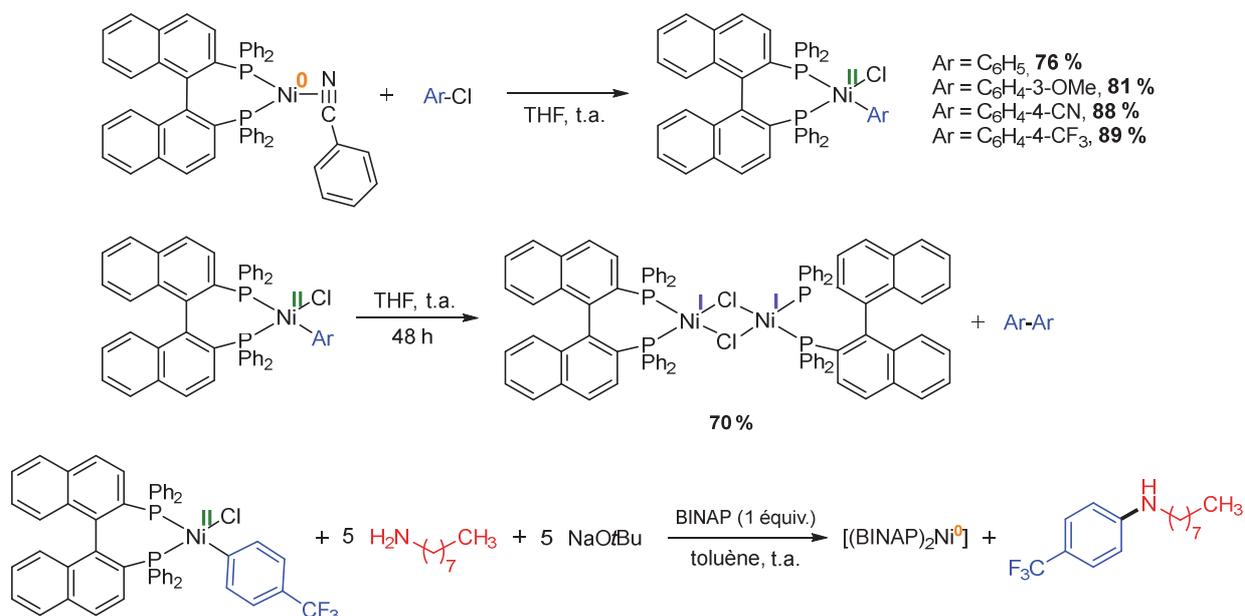


Schéma I-24 : Réactions stœchiométriques liées à l'étude mécanistique conduite par Hartwig *et al.*

L'activité catalytique des complexes de nickel(II) et du dimère de nickel(I) a ensuite été testée. En utilisant 2 mol% de pré-catalyseur, le complexe de nickel(II) a permis de former et d'isoler 91 % de produit de couplage alors que le complexe de nickel(I) n'a pas permis d'observer la formation de produit de couplage par GC-MS (chromatographie en phase gaz couplée spectrométrie de masse). Enfin, la présence nécessaire de benzonitrile a été démontrée en utilisant le complexe $[(\text{BINAP})_2\text{Ni}^0]$ en tant que pré-catalyseur. En effet, ce catalyseur n'est actif que si un excès de benzonitrile par rapport au catalyseur est ajouté au milieu réactionnel. Cette réaction démontre ainsi la capacité du benzonitrile à stabiliser des espèces de nickel hautement insaturées. L'ensemble de ces réactions ont mis en évidence le fait que les complexes de nickel(0) et de nickel(II) sont des espèces catalytiquement actives alors que le complexe de nickel(I) ne l'est pas, excluant ainsi toute possibilité d'un cycle catalytique Ni(I)/Ni(III).

Puis, Hartwig *et al.* ont étudié la réaction d'amination des chloroarènes avec l'ammoniac(-que) ou des sels d'ammonium en présence d'une base (**Schéma I-25**). ^[126] L'étude catalytique réalisée à partir de différents ligands et de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ a révélé qu'un ligand de type Josiphos était plus approprié que le ligand BINAP. L'angle de morsure β du complexe portant le ligand Josiphos est légèrement plus important que celui portant le ligand BINAP, ce qui apporte un effet positif à la catalyse ($\beta = 100,18^\circ$ et $\beta = 103,80^\circ$ respectivement et pour les complexes portant un motif benzonitrile (PhCN) comme ligand stabilisant). De même que démontré précédemment, le

résultat a encore été meilleur lorsque le complexe $[(\text{Josiphos})\text{Ni}(\text{PhCN})]$ était utilisé, prouvant encore une fois le caractère stabilisant du benzonitrile en tant que ligand. Des réactions stoechiométriques révélant la rapidité de l'étape d'addition oxydante ont également été conduites et différents complexes de nickel(II) ont ainsi pu être isolés.

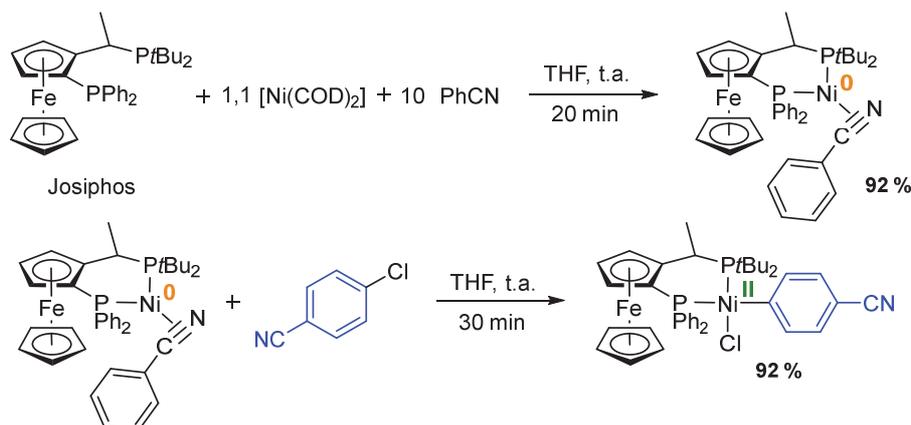


Schéma I-25 : Réactions stœchiométriques liées à l'étude mécanistique conduite par Hartwig et Green

Les complexes de nickel(II) synthétisés ont montré la même activité catalytique que le complexe de nickel(0) lorsque le benzonitrile était présent dans le milieu réactionnel. Si des complexes de nickel(I) ou de nickel(III) étaient formés au cours de la catalyse, des radicaux aromatiques pourraient facilement se former. Afin d'étudier ce phénomène, une réaction catalytique entre le sulfate d'ammonium et une horloge radicalaire chlorée a été conduite (**Schéma I-26**). En présence de 4 mol% de pré-catalyseur, 74 % de produit de couplage ont été obtenus alors qu'aucun produit cyclique n'a été détecté par spectroscopie de RMN, démontrant ainsi qu'un mécanisme radicalaire n'est pas opératif lors des catalyses.

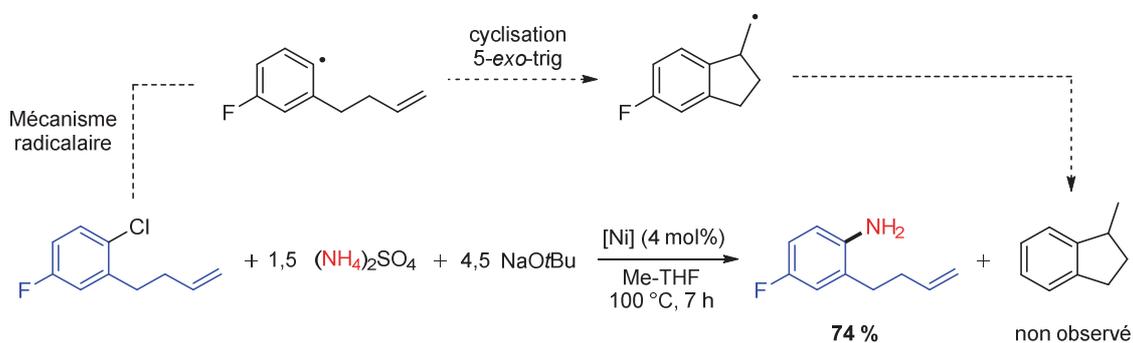


Schéma I-26 : Réaction de couplage entre une horloge radicalaire chlorée et un sulfate d'ammonium

Szostak *et al.* ont pour leur part étudié une réaction de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura entre arylamide et un acide boronique en présence d'une base (**Schéma I-27**).^[127] Dans un premier temps, l'effet de ligand a été étudié. Différentes associations ligand/ $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ (40 mol% de ligand pour 10 mol% de pré-catalyseur) ont été testées, mais n'ont montré que 28 % de produit de couplage au mieux (ligands testés = PCy₃, PPh₃, dppf, dppe, dppp, dppb, ...). A noter que les ligands *bis*-phosphines ont montré les plus faibles activités catalytiques, sans réelle influence de l'espaceur carboné. Des complexes de nickel(II) commerciaux ont ensuite été testés. L'utilisation de $[(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2]$ comme pré-catalyseur a donné des rendements inférieurs à ceux obtenus à partir de $[(\text{PCy}_3)_2\text{NiCl}_2]$ (59 % contre 83 % respectivement), ce qui est cohérent avec le fait que l'étape d'addition oxydante doit être facilitée lorsque des phosphines fortement donneuses sont utilisées. Ces expériences tendent également à dire que l'addition oxydante aux complexes de nickel(0) portant un ligand stabilisant COD semble être très lente. Par la suite, une réaction stœchiométrique entre la 1-benzoylpiperidine-2,6-dione, $[(\text{PCy}_3)_2\text{NiCl}_2]$ et le carbonate de sodium a été réalisée dans le dioxane. Après avoir chauffé le milieu réactionnel à 150 °C pendant 12 heures, un échantillon a été prélevé et analysé par spectrométrie de masse permettant de mettre en évidence la présence d'un intermédiaire de type $[(\text{L})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{Ar})]$ et d'un complexe de type $[(\text{L})(\text{ArCO})\text{Ni}^{\text{III}}(\text{CO}_3)]$. Cette observation permet de confirmer l'activation du dérivé amide par un complexe de nickel(0) et le rôle clé que joue le carbonate dans la stabilisation des différentes espèces. Si cette étude mécanistique reste à compléter, elle permet toutefois d'imaginer un cycle catalytique fonctionnant sur un régime Ni(0)/Ni(II).

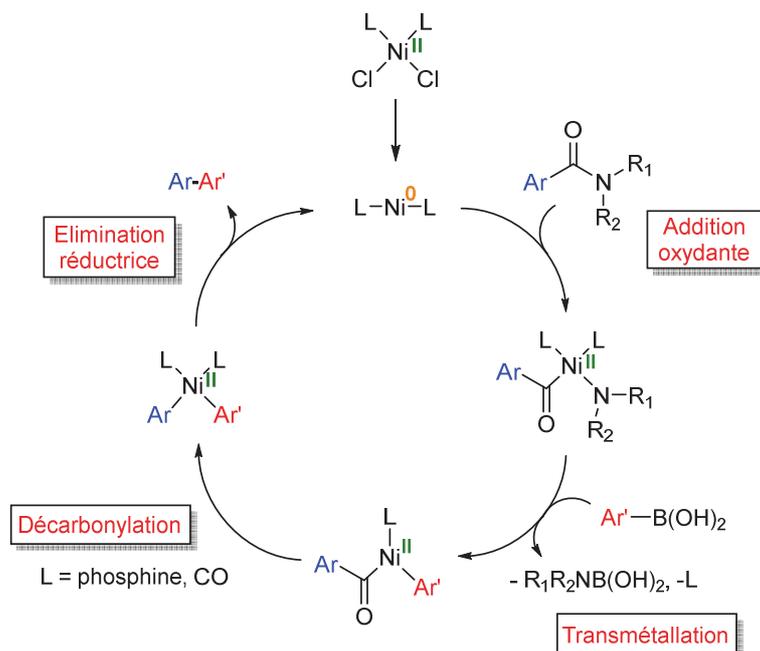


Schéma I-27 : Cycle catalytique proposé pour le couplage croisé entre un amide et un acide boronique

Ces études ont ainsi montré qu'il était possible d'accéder à des cycles catalytiques fonctionnant uniquement sur un régime Ni(0)/Ni(II) en fonction du ligand choisi et que ces systèmes sont aussi efficaces que ceux fonctionnant sur un régime Ni(I)/Ni(III).

I.4. Remarques générales et objectifs visés

Les réactions de couplage croisé sont ainsi d'un très grand intérêt d'un point de vue synthétique et ont trouvé un très fort écho dans le domaine industriel. Si le métal de choix utilisé comme catalyseur reste sans aucun doute le palladium, d'autres métaux moins coûteux tentent de se faire une place. C'est notamment le cas du nickel qui a connu un essor considérable au niveau de la recherche académique. Si les performances des catalyseurs au nickel commencent à égaler celles des catalyseurs au palladium, le fonctionnement des systèmes catalytiques reste plus difficile à appréhender. C'est pourquoi des études mécanistiques ont été menées d'un point de vue théorique et/ou expérimentale et ont permis de démontrer qu'il était possible de mettre en œuvre des systèmes radicalaires fonctionnant sur un régime impliquant des espèces de Ni(I) et de Ni(III) ou des systèmes à deux électrons fonctionnant sur un régime Ni(0)/Ni(II), classiquement observés dans le cas du palladium.

L'objectif de ce travail sera d'étudier un nouveau système portant un ligand *bis*-phosphine (L_2) simple et fortement donneur, relativement peu étudié jusqu'alors, permettant ainsi de mieux stabiliser des complexes de nickel(0) insaturés et hautement réactifs. La première étape sera donc de définir une nouvelle méthodologie permettant d'accéder à de nouveaux pré-catalyseurs de nickel(0) instables, et pourtant isolables. Leur réactivité sera ensuite étudiée, d'une part *via* des études d'échange de ligands afin d'étudier la stabilité du fragment de type NiL_2 , et d'autre part *via* l'étude d'addition oxydante à un complexe de nickel(0), première étape permettant d'envisager leur utilisation en catalyse. Des études théoriques viendront également étayer les résultats obtenus. Dans un second temps, l'activité catalytique de ces complexes sera testée sur des réactions de couplage croisé de type Negishi et Suzuki-Miyaura. Enfin, une étude mécanistique duale alliant théorie et expérience sera menée afin de mieux appréhender le système catalytique induit par le complexe choisi.

Références bibliographiques

- [1] H. Kolbe, *Ann. der Chemie und Pharm.* **1860**, *113*, 125–127.
- [2] C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825–1864.
- [3] F.-S. Han, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270–5298.
- [4] J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *European J. Org. Chem.* **2013**, 19–30.
- [5] J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–44.
- [6] V. P. Ananikov, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964–1971.
- [7] N. Marion, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440–1449.
- [8] S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1523–1533.
- [9] J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250.
- [10] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [11] A. O. King, N. Yasuda, in *Organometallics Process Chem.*, Heidelberg, **2004**, pp. 205–245.
- [12] J. P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710.
- [13] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 237–432.
- [14] H. Li, C. C. C. Johansson Seechurn, T. J. Colacot, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1147–1164.
- [15] X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047–9050.
- [16] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.
- [17] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823.
- [18] Z. Liu, J. Xiang, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 285–288.
- [19] C. Pérez-Balado, A. Willemsens, D. Ormerod, W. Aelterman, N. Mertens, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 237–240.

- [20] J. A. Ragan, J. W. Raggon, P. D. Hill, B. P. Jones, R. E. McDermott, M. J. Munchhof, M. A. Marx, J. M. Casavant, B. A. Cooper, J. L. Doty, et al., *Org. Process Res. Dev. Dev.* **2003**, *7*, 676–683.
- [21] D. Denni-Dischert, W. Marterer, M. Ba, N. Yusuff, D. Batt, T. Ramsey, P. Geng, W. Michael, R. B. Wang, F. Taplin, et al., *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 70–77.
- [22] R. W. Scott, S. N. Neville, A. Urbina, D. Camp, N. Stankovic, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 296–303.
- [23] C. H. V. A. Sasikala, P. R. Padi, V. Sunkara, P. Ramayya, P. K. Dubey, V. B. R. Uppala, C. Praveen, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 907–910.
- [24] D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540–1552.
- [25] N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.
- [26] M. H. Yates, T. M. Koenig, N. J. Kallman, C. P. Ley, D. Mitchell, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 268–275.
- [27] I. N. Houpis, D. Shilds, U. Nettekoven, A. Schnyder, E. Bappert, K. Weerts, M. Canters, W. Vermuelen, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 598–606.
- [28] R. N. Richey, H. Yu, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 315–320.
- [29] F. A. J. Kerdesky, M. R. Leanna, J. Zhang, W. Li, J. E. Lallaman, J. Ji, H. E. Morton, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 512–517.
- [30] W. D. Miller, A. H. Fray, J. T. Quatroche, C. D. Sturgill, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 359–364.
- [31] L. A. Hobson, W. A. Nugent, S. R. Anderson, S. S. Deshmukh, J. J. H. Iii, P. Liu, N. A. Magnus, P. Sheeran, J. P. Sherbine, B. R. P. Stone, et al., *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *2000*, 985–995.
- [32] B. Li, R. A. Buzon, Z. Zhang, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 951–955.
- [33] M. Cameron, B. S. Foster, J. E. Lynch, Y.-J. Shi, U.-H. Dolling, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 398–402.

- [34] D. A. Conlon, A. Drahus-Paone, G. J. Ho, B. Pipik, R. Helmy, J. M. McNamara, Y. J. Shi, J. M. Williams, D. Macdonald, D. Deschênes, et al., *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 36–45.
- [35] Z. Xu, J. Singh, M. D. Schwinden, B. Zheng, T. P. Kissick, B. Patel, M. J. Humora, F. Quiroz, L. Dong, D. Hsieh, et al., *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 323–328.
- [36] D. A. Conlon, B. Pipik, S. Ferdinand, C. R. LeBlond, J. R. Sowa, B. Izzo, P. Collins, G. J. Ho, J. M. Williams, Y. J. Shi, et al., *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 931–935.
- [37] D. Ennis, J. McManus, W. Wood-Kaczmar, J. Richardson, G. E. Smith, A. Carstairs, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 248–252.
- [38] S. Saito, M. Sakai, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2993–2996.
- [39] S. Saito, S. Oh-tani, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024–8030.
- [40] J. Y. L. Chung, R. J. Cvetovich, M. McLaughlin, J. Amato, F.-R. Tsay, M. Jensen, S. Weissman, D. Zewge, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8602–8609.
- [41] M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, W. Li, D. P. Nelson, G. J. Javadi, P. G. Dormer, D. Cai, R. D. Larsen, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6034–6039.
- [42] O. R. Thiel, M. Achmatowicz, C. Bernard, P. Wheeler, C. Savarin, T. L. Correll, A. Kasparian, A. Allgeier, M. D. Bartberger, H. Tan, et al., *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 230–241.
- [43] X. Jiang, G. T. Lee, E. B. Villhauer, K. Prasad, M. Prashad, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 883–889.
- [44] J. P. Nolley, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [45] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581.
- [46] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [47] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J.C.S. Chem. Comm.* **1972**, 144.
- [48] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.
- [49] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918–920.

- [50] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- [51] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992–4998.
- [52] M. Amatore, C. Gosmini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2089–2092.
- [53] M. Amatore, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6130–6134.
- [54] T. Mesganaw, N. K. Garg, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 29–39.
- [55] S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299–309.
- [56] B. Cordero, V. Gómez, A. E. Platero-Prats, M. Revés, J. Echeverría, E. Cremades, F. Barragán, S. Alvarez, *Dalt. Trans.* **2008**, 2832–2838.
- [57] C. Amatore, G. Le Duc, A. Jutand, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 10082–93.
- [58] A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626–2634.
- [59] B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116–2119.
- [60] M. García-Melchor, B. Fuentes, A. Lledós, J. A. Casares, G. Ujaque, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13519–13526.
- [61] B. Fuentes, M. García-Melchor, A. Lledós, F. Maseras, J. A. Casares, G. Ujaque, P. Espinet, *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 8596–9.
- [62] A. B. González-Pérez, R. Álvarez, O. N. Faza, Á. R. de Lera, J. M. Aurrecochea, *Organometallics* **2012**, *31*, 2053–2058.
- [63] W. Reppe, W. J. Schweckendiek, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104–116.
- [64] R. D. Cramer, E. L. Jenner, R. V. J. Lindsey, U. G. Stolberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1692–1693.
- [65] S. Azpeitia, B. Fernández, M. A. Garralda, M. A. Huertos, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *2016*, 2891–2895.
- [66] F. Mo, H. N. Lim, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15518–15527.
- [67] E. R. Kiemele, M. Wathier, P. Bichler, J. A. Love, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 492–495.
- [68] L. H. Slaugh, R. D. Mullineaux, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *13*, 469–477.

- [69] L. H. Slaugh, P. Hill, R. D. Mullineaux, *Hydroformylation of Olefins*, **1966**, US Patent 3239569.
- [70] L. H. Slaugh, P. Hill, R. D. Mullineaux, *Hydroformylation of Olefins*, **1966**, US Patent 3239570.
- [71] T. P. Dang, H. B. Kagan, *Chem. Commun.* **1971**, 7, 481.
- [72] R. S. Coffey, *Chem. Commun.* **1967**, 923b–924.
- [73] J. Chatt, R. S. Coffey, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* **1965**, 7391–7405.
- [74] J. A. Osborn, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3089–3091.
- [75] M. Iwamoto, S. Yuguchi, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4290–4291.
- [76] L. G. Cannell, L. H. Slaugh, R. D. Mullineaux, *Verfahren Zur Herstellung von Aldehyden Und/oder Alkoholen Durch Die Oxo-Synthese*, **1965**, DE 1186455.
- [77] J.-C. Poulin, T.-P. Dang, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 84, 87–92.
- [78] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567–2568.
- [79] R. Noyori, M. Ohta, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7117–7119.
- [80] N. A. Al-Salem, H. D. Empsall, R. Markham, B. L. Shaw, B. Weeks, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1979**, 1972–1982.
- [81] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313–348.
- [82] C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.* **1990**, 30, 299–304.
- [83] P. W. N. M. Van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2741–2769.
- [84] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461–1473.
- [85] M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, 510, 485–496.
- [86] S. Diez-Gonzalez, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612–3676.

- [87] C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719–2724.
- [88] J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028–32.
- [89] Y. Yang, N. J. Oldenhuis, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 615–619.
- [90] G. Manolikakes, M. A. Schade, C. M. Hernandez, H. Mayr, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2765–2768.
- [91] G. Manolikakes, C. Muñoz Hernandez, M. A. Schade, A. Metzger, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8422–8436.
- [92] S. Çalimsiz, M. Sayah, D. Mallik, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2014–2017.
- [93] M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, G. Valente, *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12*, 4749–4755.
- [94] S. Sase, M. Jaric, A. Metzger, V. Malakhov, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7380–7382.
- [95] V. B. Phapale, D. J. Cárdenas, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598–1607.
- [96] Z. X. Wang, N. Liu, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 901–911.
- [97] M. M. Heravi, E. Hashemi, N. Nazari, *Mol. Divers.* **2014**, *18*, 441–472.
- [98] A. Gavryushin, C. Kofink, G. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4871–4874.
- [99] R. Gerber, C. M. Frech, *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 11893–11904.
- [100] L. G. Xie, Z. X. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4901–4904.
- [101] K. W. Quasdorf, X. Tian, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14422–14423.
- [102] E. A. Standley, S. J. Smith, P. Müller, T. F. Jamison, *Organometallics* **2014**, *33*, 2012–2018.
- [103] J. D. Shields, E. E. Gray, A. G. Doyle, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2166–2169.
- [104] J. Magano, S. Monfette, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3120–3123.
- [105] V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060–1065.

- [106] S. Ge, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12837–12841.
- [107] N. H. Park, G. Teverovskiy, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 220–223.
- [108] Y.-L. Zhao, Y. Li, S.-M. Li, Y.-G. Zhou, F.-Y. Sun, L.-X. Gao, F.-S. Han, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1543–1550.
- [109] L. Wang, Z. X. Wang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4335–4338.
- [110] C. Zhang, Z. X. Wang, *Organometallics* **2009**, *28*, 6507–6514.
- [111] Q. Zhang, X.-Q. Zhang, Z.-X. Wang, *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 10453.
- [112] N. Liu, L. Wang, Z.-X. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1598–600.
- [113] C. Amatore, A. Jutand, *Organometallics* **1988**, *7*, 2203–2214.
- [114] D. G. Morrell, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7262–7270.
- [115] T. T. Tsou, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7547–7560.
- [116] G. W. Parshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2360–2366.
- [117] I. Colon, D. R. Kelsey, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2627–2637.
- [118] G. D. Jones, J. L. Martin, C. McFarland, O. R. Allen, R. E. Hall, A. D. Haley, R. J. Brandon, T. Konovalova, P. J. Desrochers, P. Pulay, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175–13183.
- [119] V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8790–8795.
- [120] J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436.
- [121] D. N. Primer, I. Karakaya, J. C. Tellis, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2195–2198.
- [122] B. Zheng, F. Tang, J. Luo, J. W. Schultz, N. P. Rath, L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6499–6504.
- [123] J. W. Schultz, K. Fuchigami, B. Zheng, N. P. Rath, L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12928–12934.

- [124] K. W. Quasdorf, A. Antoft-Finch, P. Liu, A. L. Silberstein, A. Komaromi, T. Blackburn, S. D. Ramgren, K. N. Houk, V. Snieckus, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6352–6363.
- [125] S. Ge, R. A. Green, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1617–1627.
- [126] R. A. Green, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3768–3772.
- [127] S. Shi, G. Meng, M. Szostak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6959–6963.

*Chapitre II – Etude et réactivité du
fragment à basse valence « (dcpp)Ni »*

I.1. Projet développé et travaux précédents

De nombreux complexes de nickel ont été développés pour les étudier en tant que pré-catalyseurs dans les réactions de couplage croisé. C'est notamment le cas des complexes portant des ligands *mono*-phosphines. En revanche, en ce qui concerne l'utilisation de ligands *bis*-phosphines, peu ont montré une activité catalytique intéressante à l'exception des ligands dppf, BINAP ou dppp récemment. [1-5] Notre stratégie a été de développer un nouveau type de précurseurs de nickel(0) portant un ligand *bis*-phosphine et qui permettrait de passer par un système catalytique de type Ni(0)/Ni(II) exclusivement (**Schéma II-1**). Ainsi, il a semblé cohérent que l'utilisation d'un ligand bidente permettrait d'empêcher l'isomérisation des complexes de nickel(II), la géométrie *trans* favorisant la formation de radicaux. L'étape de transmétallation serait ainsi favorisée par la contrainte du système à adopter une géométrie *cis*.

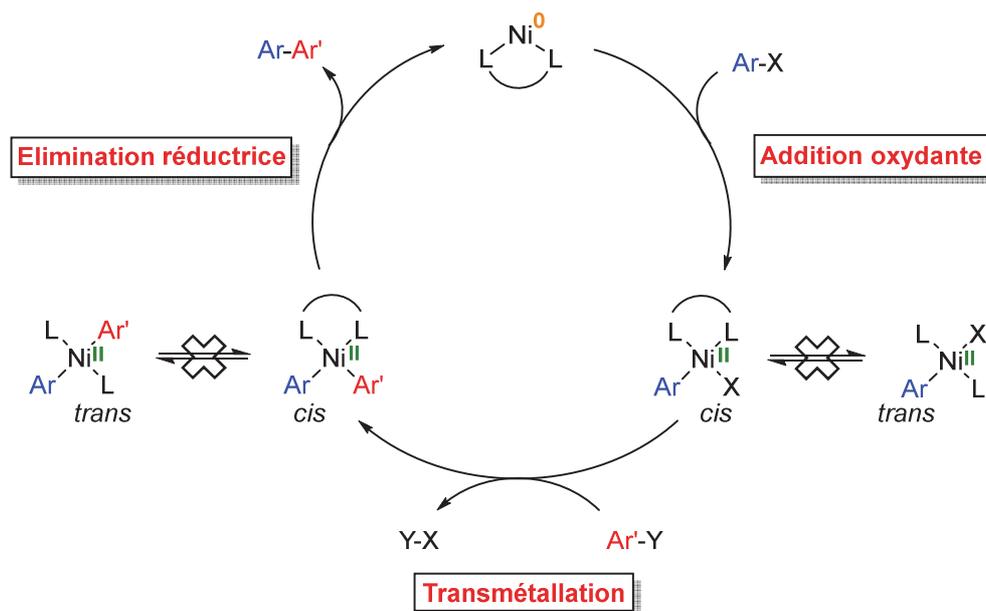


Schéma II-1 : Cycle catalytique cible pour les réactions de couplage croisé

Deux voies d'accès à un cycle catalytique Ni(0)/Ni(II) peuvent être envisagées : *via* un complexe de nickel(II) ou *via* un complexe de nickel(0). Notre choix a été de développer des complexes de nickel(0) hautement insaturés afin d'en étudier la réactivité et de s'en servir comme précurseurs catalytiques. Des études menées précédemment dans l'équipe par Mathieu Demange ont montré que la réduction à deux électrons de complexes de nickel(II) portant un ligand bidente à bases arylphosphines n'étaient pas assez stabilisés pour permettre la formation d'un complexe

de nickel(0) isolable et conduisait à la formation de particules métalliques de nickel. [6] Dans le cas de l'utilisation du ligand dppe ou du ligand dppp, le résultat observé a été le même, montrant ainsi que la modulation de l'angle de morsure ne permet pas de stabiliser de tels complexes. Un ligand plus donneur tel que la dcpp (1,3-bis(dicyclohexylphosphino)propane) permettrait donc d'augmenter la stabilité du complexe de nickel(0) généré. De plus, le pont à trois carbones devrait permettre de suffisamment moduler la géométrie du complexe en fonction de ses degrés d'oxydation et de réaliser des études mécanistiques sur ce système.

La synthèse et l'isolement d'espèces de nickel à bas degré d'oxydation est un défi en soi du fait de leur grande réactivité. L'objectif a de plus été d'accéder à des fragments hautement insaturés à 14 électrons de type « (dcpp)Ni », espèces potentiellement impliquées dans un cycle catalytique Ni(0)/Ni(II) et permettant donc une étude mécanistique approfondie. Dans le but de stabiliser ces fragments, l'idée a ainsi été d'utiliser des ligands stabilisant L' faiblement coordonnant tels que des noyaux aromatiques ou des nitriles afin de former des espèces à 16 électrons plus stables, mais encore réactives (*Schéma II-2*).

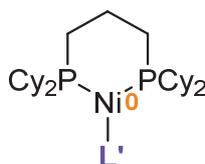


Schéma II-2 : Complexe de nickel(0) [(dcpp)Ni(L')] cible à 16 électrons

I.2. Synthèse des complexes à basse valence de type [(dcpp)Ni(L')]

I.2.1. Synthèse du précurseur de nickel(II)

Le ligand dcpp **II.1** est tout d'abord synthétisé selon une méthode légèrement modifiée de celle décrite par Issleib et Müller en 1959. Cette expérience est par ailleurs suivie par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. La dicyclohexylphosphine (s, -27,6 ppm) est déprotonée à l'aide de *n*-BuLi pour générer Cy_2PLi (s, -15,5 ppm) *in situ* avant d'être mis en réaction avec 0,5 équivalent de 1,3-dichloropropane pour générer le ligand dcpp (s, -6,9 ppm). [7] Cette réaction peut être effectuée sur une échelle multi-grammes et il a ainsi été possible d'obtenir jusqu'à environ 10 grammes de

ce ligand. Le complexe de nickel(II) est ensuite synthétisé par simple échange du ligand entre le précurseur de nickel(II) $[(DME)NiCl_2]$ et la dcpp dans le tétrahydrofurane (THF) (**Schéma II-3**). Alors que le précurseur $[(DME)NiCl_2]$ est jaune, le déplacement du (1,2-diméthoxyéthane) DME par le dcpp conduit à un composé de couleur saumon. L'espèce $[(dcpp)NiCl_2]$ **II.2** ainsi formée est lavée à l'éther diéthylique et au pentane, puis est isolée avec un très bon rendement de 96 %.

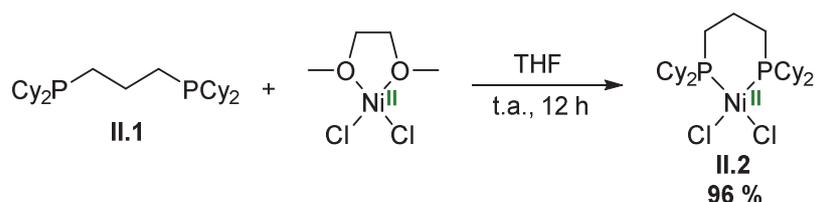


Schéma II-3 : Synthèse du précurseur de nickel(II) **II.2**

Ce complexe a pu être cristallisé lors des travaux de thèse de Mathieu Demange et présente une géométrie de type plan carré. ^[6] L'angle de morsure β est de $97,40(11)^\circ$, légèrement plus important que l'angle de 90° attendu. Cette différence observée peut se traduire par une variation assez importante de l'environnement électronique due aux groupements cyclohexyles puisque dans le cas de groupements phényles, l'angle β observé est de $91,77^\circ$. ^[6] Toutefois, il s'avère paramagnétique en solution dans le THF ce qui montre qu'une fois solubilisé, ce complexe est fluxionnel et se trouve majoritairement sous sa forme tétraédrique (**Schéma II-4**). Il est à noter qu'en solution dans dichlorométhane (CH_2Cl_2), ce complexe semble majoritairement adopter sa forme plan carré et un singulet élargi peut être observé par spectroscopie RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à 18,3 ppm. L'équilibre entre les deux formes est donc très subtil, et les énergies associées à ces deux complexes doivent être très similaires.

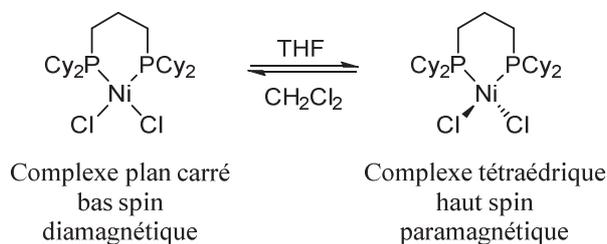


Schéma II-4 : Equilibre conformationnel entre les géométries plan carré et tétraèdre du complexe **II.2**

La réduction de complexes similaires a déjà étudiée par le passé, notamment par Pörschke *et al.* dans le cadre d'un complexe de nickel(II) portant un ligand dtpbe (1,2-bis(*tert*-

butylphosphino)éthane). [8] Pour ce faire, le magnésium est utilisé comme agent de réduction. D'autres métaux tels que le zinc ou le sodium ont par ailleurs été utilisés pour la réduction de complexes organométalliques. Mais cette réaction est hétérogène et nécessite la présence d'un excès de poudre métallique, rendant difficile le contrôle de la réduction. C'est pourquoi il est important de bien choisir les agents de réduction afin de pouvoir contrôler le nombre d'électrons à apporter au système.

I.2.2. Choix des réducteurs

Afin d'accéder à des complexes insaturés de nickel, la réduction du précurseur **II.2** a été envisagée. Elle permettrait en effet d'obtenir des complexes de nickel(I) ou de nickel(0). Deux réducteurs ont ainsi été sélectionnés dans le but de pouvoir contrôler la réaction : le potassium graphite et le naphthalénure de sodium.

I.2.2.1. Potassium graphite

Le potassium graphite (KC_8) consiste en un composé d'intercalation que l'on obtient en faisant fondre du potassium sur une poudre de graphite (*Schéma II-5*). La couleur du graphite passe alors du noir à une couleur bronze.

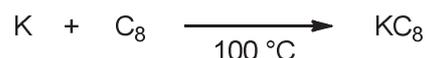


Schéma II-5 : Synthèse du KC_8

Son potentiel de réduction n'a pas été précisément mesuré, mais il est probablement proche de celui du potassium (-2,93 V). Le KC_8 est un solide et réagit donc de façon hétérogène. L'agitation joue ainsi un rôle important dans la cinétique de réduction des précurseurs métalliques.

I.2.2.2. Naphthalénure de sodium

Le naphthalénure de sodium (Na/naphtalène) présente l'avantage d'être en solution dans des solvants comme le THF. Il permet ainsi une réduction homogène des précurseurs métalliques.

Il est formé en quelques heures à température ambiante par transfert de l'électron de valence du sodium vers le naphthalène (**Schéma II-6**). Une fois formé, la solution prend une teinte verte intense caractéristique du radical anion formé. Sa concentration peut être déterminée directement par la quantité de naphthalène et le volume de solvant introduits, la réduction étant quantitative. Pour éliminer les problèmes de stœchiométrie dus à l'oxydation de surface, le sodium est quant à lui introduit en léger excès.

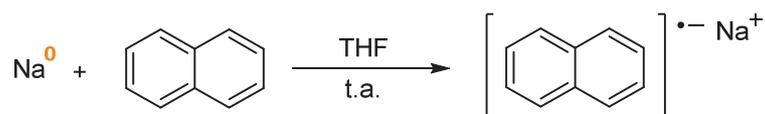


Schéma II-6 : Synthèse du Na/naphthalène

Le potentiel standard du couple redox formé par le naphthalène et son radical anion est très proche de celui du Na/Na⁺, déterminé à +2,71 V. Le Na/naphthalène constitue donc bien un réducteur mono-électronique fort. De manière générale, il est additionné lentement (-78 °C) sur le précurseur métallique désiré.

I.2.3. Synthèse des complexes de nickel(0)

Dès 1992, Nobile *et al.* ont rapporté une étude sur la réduction d'un précurseur de nickel(II) portant le ligand dcpp en un complexe de nickel(0) à 14 électrons (**Schéma II-7**).^[9] La réduction du complexe [(dcpp)NiCl₂] par un excès de sodium dans le toluène conduisait ainsi à la formation d'une seule espèce caractérisée par un singulet à 24,6 ppm en RMN ³¹P {¹H}. Si l'espèce obtenue n'a pas pu être isolée, les auteurs ont supposé qu'il s'agissait probablement du fragment à 14 électrons « (dcpp)Ni ».

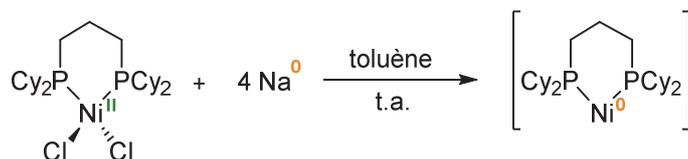


Schéma II-7 : Synthèse du fragment « (dcpp)Ni » proposée par Nobile *et al.*

Les deux réducteurs mono-électroniques sélectionnés ont été testés afin d'étudier la réduction à deux électrons du précurseur **II.2** et comparer les résultats obtenus à ceux décrits par Nobile *et al.*

I.2.3.1. Réduction par le potassium graphite ^[6]

Dans un premier temps, l'étude a porté sur la réduction à deux électrons du précurseur **II.2** par le potassium graphite. Pour ce faire, on met en présence 1 équivalent de $[(dcpP)NiCl_2]$ et 2,5 équivalents de KC_8 (**Schéma II-8**). Ces deux solides sont mis en suspension dans le toluène à $-25\text{ }^\circ\text{C}$ puis le mélange est lentement ramené à température ambiante sur 12 heures. La solution prend ainsi une teinte orangée et deux signaux sont obtenus en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: un singulet (majoritaire) à 15,4 ppm ainsi qu'un second singulet (minoritaire) à 25,0 ppm. Les deux espèces peuvent être séparées par centrifugation, probablement grâce à l'affinité de l'espèce majoritaire pour le graphite. Les deux espèces ont pu être cristallisées et caractérisées comme étant d'une part le complexe $[(dcpP)Ni(\eta^2\text{-toluène})]$, **II.3** (**Schéma II-9**), sous forme de cristaux jaunes, et d'autre part le dimère $[(dcpP)Ni(\mu\text{-H})_2Ni(dcpP)]$, **II.4**, sous forme de cristaux rouges. De manière intéressante, la structure du complexe **II.3** montre la coordination de type η^2 du ligand toluène au centre métallique. De plus, l'angle de morsure β de $104,10(4)^\circ$ démontre l'intérêt de l'utilisation d'un ligand avec un pont propyle qui permet la modulation de la géométrie et la stabilisation de complexes hautement insaturés (+ 7° entre le complexe **II.2** et le complexe **II.3**).

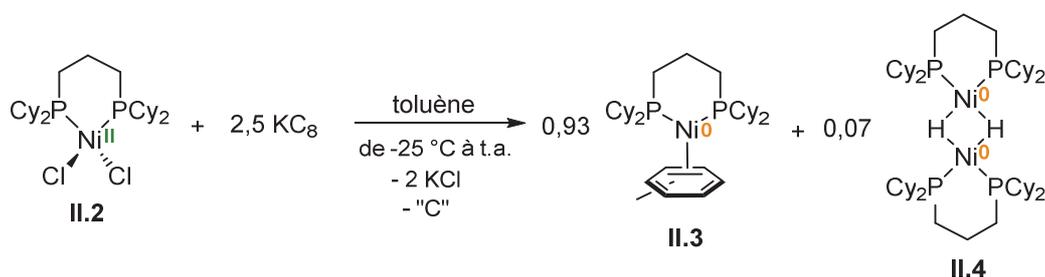


Schéma II-8 : Synthèse des complexes $[(dcpP)Ni(\eta^2\text{-toluène})]$, **II.3**, et $[(dcpP)Ni(\mu\text{-H})_2Ni(dcpP)]$, **II.4**

Le signal observé lors de la réduction effectuée par Nobile *et al.* semble finalement correspondre au signal de l'espèce minoritaire ayant pu être isolée ici. Les auteurs n'ont donc pas synthétisé le fragment « $(dcpP)Ni$ », mais bien le dimère **II.4** préalablement décrit par Hoffmann *et al.* ^[10] Toutefois, la question reste de savoir d'où provient la formation de cette espèce secondaire. Un échantillon de la synthèse des complexes **II.3** et **II.4** a été analysé par chromatographie en phase gaz couplée à un spectromètre de masse (GC-MS) et a permis de révéler la présence de diméthylbiphényle. Ce résultat permet ainsi de formuler une hypothèse sur la formation du dimère **II.4** : il est possible que le complexe **II.3** active une liaison C-H d'une molécule de toluène, puis que le couplage de deux motifs toluène conduise à la formation de

l'espèce **II.4** et de diméthylbiphényle. Cependant, cette explication reste hypothétique et nécessiterait d'avantages d'études.

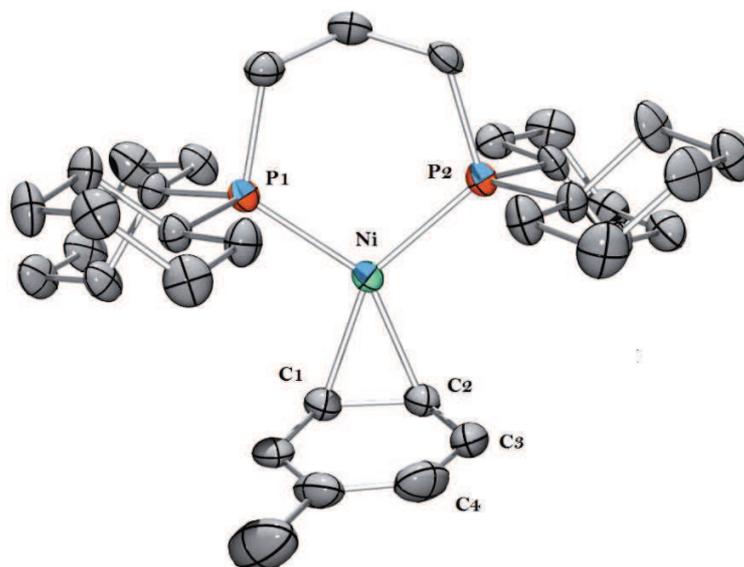


Schéma II-9 : Structure du complexe $[(dcp)Ni(\eta^2\text{-toluène})]$, **II.9**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Les atomes d'hydrogène n'ont pas été indiqués pour plus de clarté. Longueurs de liaisons [Å] et angles [$^\circ$] caractéristiques : Ni1–P1 2,1465(11); Ni1–P2 2,1558(12); Ni1–C1 2,001(4); Ni1–C2 1,993(4); C1–C2 1,425(6); C3–C4 1,347(6); P1–Ni1–P2 104,10(4); C1–Ni1–P1 106,10(12); C2–Ni1–C1 41,80(16); C2–Ni1–P2 108,08(12).

La réactivité du complexe **II.3** sera étudiée par la suite, mais il présente toutefois un inconvénient de taille. En effet, ce complexe ne peut être isolé que sous forme cristalline et conservé à basse température ($-30\text{ }^\circ\text{C}$) uniquement sur une courte période ($< 2\text{-}3$ semaines). C'est pourquoi le déplacement du toluène par d'autres ligands stabilisants L' a été envisagé afin d'augmenter la densité électronique apportée au fragment « $(dcp)Ni$ ».

I.2.3.2. Echange de ligand : synthèse de complexes de nickel(0) plus stables

L'étude d'échange du ligand stabilisant toluène a donc été menée dans le but d'obtenir des complexes de nickel(0) possédant une meilleure stabilité ainsi que pour évaluer le caractère stabilisant de ce ligand stabilisant L' envers le fragment « $(dcp)Ni$ » (**Schéma II-10**).

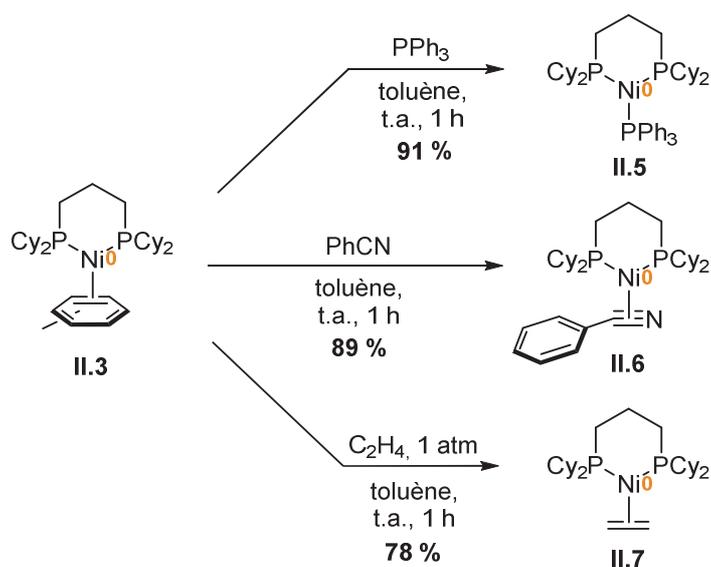


Schéma II-10 : Etude d'échange de ligands sur le complexe **II.3** donnant lieu à la formation des composés **II.5**, **II.6** et **II.7**

Le ligand PPh₃, ligand de type L et fortement encombrant, a tout d'abord été testé. La réaction entre un équivalent de PPh₃ et un équivalent du complexe **II.3** dans le toluène conduit rapidement à la formation d'une solution de couleur rouge sang. L'analyse par RMN ³¹P {¹H} a permis de mettre en évidence un doublet à 11,7 ppm et un triplet à 30,5 ppm (²J_{P,P} = 85,1 Hz). Ces signaux sont caractéristiques d'un complexe symétrique portant 2 phosphores équivalents et un phosphore inéquivalent, tel que le complexe attendu [(dcpp)Ni(PPh₃)] **II.5**. Il peut ainsi être isolé sous la forme d'une poudre rouge avec un excellent rendement de 91 %. Ce complexe a pu être cristallisé et l'analyse par diffraction des rayons X a révélé un environnement de type trigonal plan avec une somme des angles autour du centre métallique de 359,92°. Puis, l'échange de ligand a pu être effectué en faisant réagir un équivalent de PhCN avec le complexe **II.3**, de la même manière que Hartwig *et al.* avaient rapporté des complexes similaires présentant une bonne stabilité ainsi qu'une réactivité intéressante. [3,4] Après une dizaine de minutes à température ambiante, la solution prend une couleur jaune claire. Un échantillon de cette réaction analysé par RMN ³¹P {¹H} montre la présence d'un doublet à 19,0 ppm et un second doublet à 38,1 ppm (²J_{P,P} = 27,9 Hz), caractéristiques du complexe [(dcpp)Ni(PhCN)], **II.6**. Après une heure de réaction, ce complexe peut être isolé avec un rendement de 89 %. La formation du complexe de nickel(0) a pu être confirmée par diffraction des rayons X sur un monocristal. La géométrie adoptée est également trigonal plan et présente une légère distorsion avec une somme des angles autour de

l'atome de nickel de $360,22^\circ$. De plus, l'angle de morsure β est de $103,05(2)^\circ$. Enfin, si de l'éthylène (C_2H_4) est ajouté sous pression dans une solution du complexe **II.3**, un précipité jaune se forme très rapidement. Le complexe formé présente un singulet à 23,5 ppm en RMN du phosphore, ce qui est cohérent avec la structure symétrique du complexe **II.7** $[(dcp)Ni(C_2H_4)]$ attendu. Après traitement, ce complexe peut être isolé avec un rendement de 90 %. La structure obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal confirme l'obtention de cette espèce et montre là encore une géométrie trigonal plan avec une somme des angles autour de l'atome de nickel de $359,9^\circ$ (**Schéma II-11**). En revanche, ce complexe est très peu soluble dans tous les solvants usuels testés.

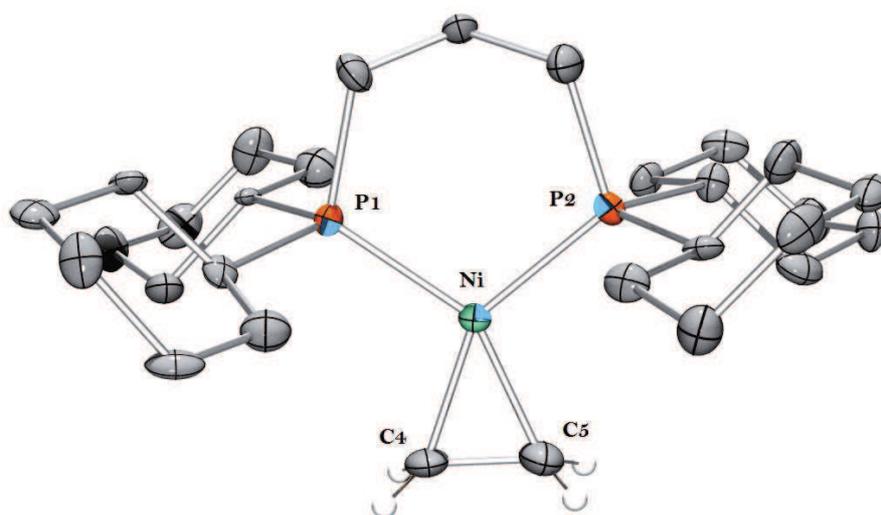


Schéma II-11 : Structure du complexe $[(dcp)Ni(C_2H_4)]$, **II.7**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Les atomes d'hydrogène du ligand dcp n'ont pas été indiqués pour plus de clarté. Longueurs de liaisons [Å] et angles [$^\circ$] caractéristiques : Ni–P1 2,139(4); Ni–P2 2,146(4); Ni–C4 1,931(10); Ni–C5 1,936(10); P1–Ni–P2 104,50(10); C5–Ni–P1 106,08(3); C4–Ni–C5 42,7(5); C4–Ni–P2 105,9(3).

Si ces différents complexes peuvent potentiellement servir de précurseurs catalytiques, d'autres espèces ont été synthétisés afin d'obtenir une famille de complexes à comparer.

I.2.3.3. Coordination du ligand dcpp sur un précurseur de nickel(0) commercial

Une autre voie de synthèse d'un complexe de nickel(0) consiste en l'utilisation de la source de nickel(0) commercial par excellence : le $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ (**Schéma II-12**). En effet, il est connu que l'un des deux ligands COD est relativement facile à déplacer par un autre ligand. ^[11-13] Ainsi, la réaction entre un équivalent de dcpp et un équivalent de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ dans le toluène conduit très rapidement à la formation d'une solution jaune, puis à l'apparition d'un précipité jaune.

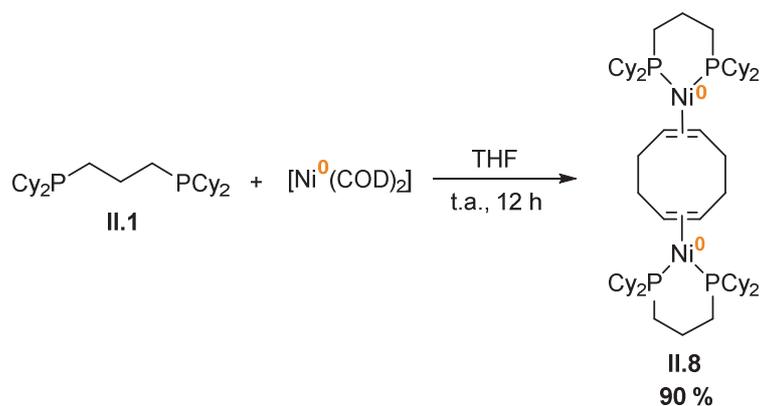


Schéma II-12 : Synthèse du complexe $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\text{COD})\text{Ni}(\text{dcpp})]$, **II.8**

L'analyse du complexe **II.8** par RMN du phosphore montre la présence d'un singulet à 19,8 ppm, caractéristique d'un composé symétrique. Ainsi, il semble donc possible d'imaginer la formation d'un dimère de nickel $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\text{COD})\text{Ni}(\text{dcpp})]$, **II.8**. L'analyse de ce composé par diffraction des rayons X d'un monocristal a en effet confirmé la structure proposée (**Schéma II-13**). La structure révèle par ailleurs que la géométrie autour de l'atome de nickel est de type trigonal plan, avec une somme des angles autour de cet atome de $359,76^\circ$. De plus, l'angle de morsure β est de $103,79(4)^\circ$ démontrant une certaine contrainte causée par le ligand COD.

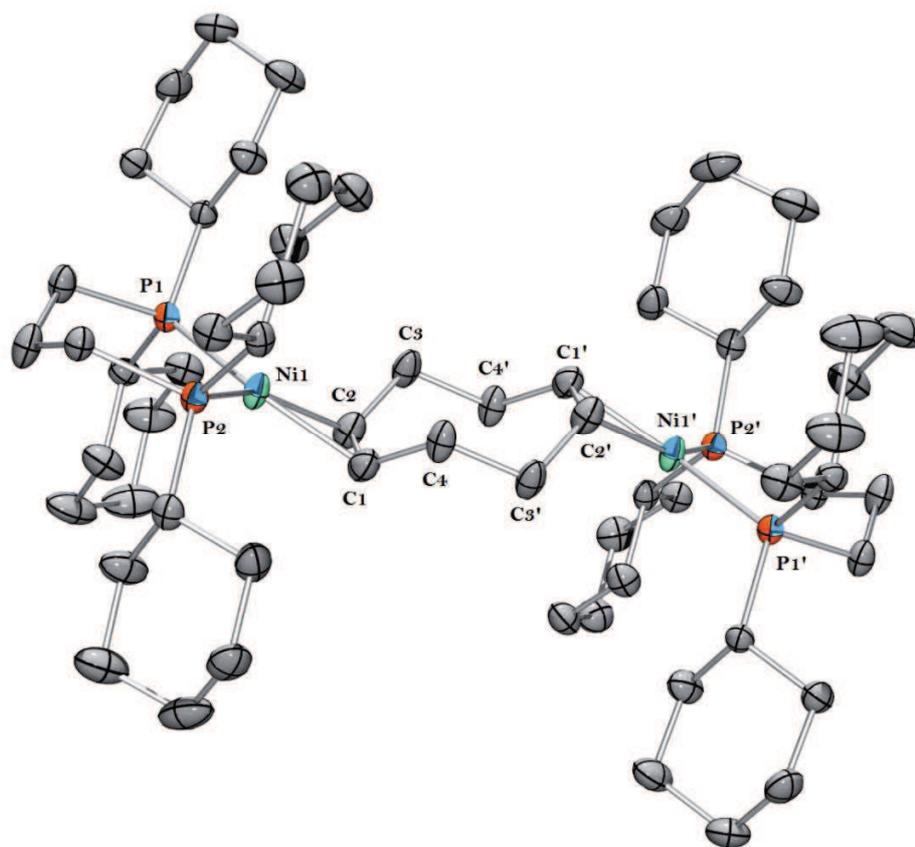


Schéma II-13 : Structure du complexe $[(dcp)Ni(COD)Ni(dcp)]$, **II.8**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Les atomes d'hydrogène n'ont pas été indiqués pour plus de clarté. Longueurs de liaisons [Å] et angles [$^\circ$] caractéristiques : Ni1–P1 2,1429(11); Ni1–P2 2,1413(11); Ni1–C1 1,991(4); Ni1–C2 1,994(4); C1–C2 1,436(5); C2–C3 1,484(5); C1–C4 1,489(5); P2–Ni1–P1 103,79(4); C1–Ni1–P2 107,90(11); C2–Ni1–P1 105,81(11); C1–Ni1–C2 42,26(14).

Si ce complexe peut être obtenu de manière simple, il est en revanche quasi-insoluble et son utilisation en tant que précurseur catalytique semble difficile. C'est pourquoi une autre voie de synthèse a été envisagée.

I.2.3.4. Réduction par le naphthalène de sodium

L'étude suivante a porté sur la réduction du précurseur $[(dcp)NiCl_2]$ par le naphthalène de sodium. Deux équivalents de Na/naphthalène sont ajoutés lentement à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sur 1 équivalent du complexe **II.2**. Après 4 heures à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, puis 10 heures à température ambiante, la solution

passe d'une couleur verte foncée à une couleur jaune et un solide jaune est également présent en suspension (**Schéma II-14**). L'analyse par spectroscopie de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a révélé la présence de différents signaux : deux doublets élargis à 15,3 ppm et 21,0 ppm ainsi que plusieurs signaux entre 19 et 20 ppm. Si la réactivité est similaire à celle observée lors de la réduction au KC_8 , le complexe **II.9** $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-naphtalène})]$ devrait être synthétisé. A noter que si le complexe peut être isolé sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 56 %, il n'est toutefois pas possible d'éliminer complètement l'équivalent de naphthalène libre, même après plusieurs lavages successifs à l' Et_2O et au pentane.

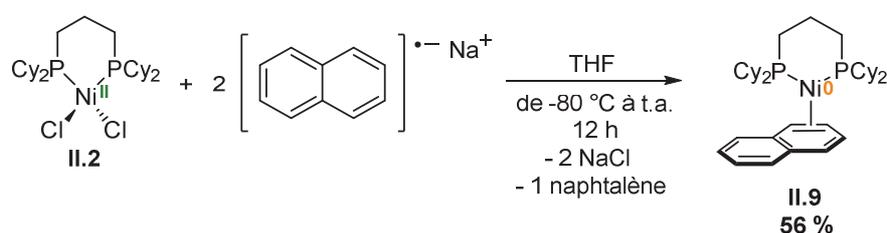


Schéma II-14 : Synthèse du complexe $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-naphtalène})]$, **II.9**

L'obtention de cristaux a permis d'effectuer une analyse par diffraction des rayons X sur monocristal et a révélé que le complexe **II.9** est bien celui imaginé (**Schéma II-15**). Le complexe adopte une géométrie de type trigonal plan avec la somme des angles autour du centre métallique qui est de $360,13^\circ$. De plus, la longueur de liaison C28–C29 est plus grande que la distance C33–C34 ($1,435(4) \text{ \AA}$ vs. $1,378(5) \text{ \AA}$ respectivement), montrant que la liaison C28–C29 n'est plus tout à fait une liaison double et que le ligand naphthalène adopte bien une coordination de type η^2 . Enfin, l'angle de morsure β de $103,31(3)^\circ$ est légèrement plus faible que pour le complexe **II.3**, démontrant une certaine contrainte causée par le ligand naphthalène. Ce résultat est d'ailleurs en adéquation avec l'analyse du complexe **II.3**. À noter que de ce fait, le naphthalène subit une légère torsion en son centre.

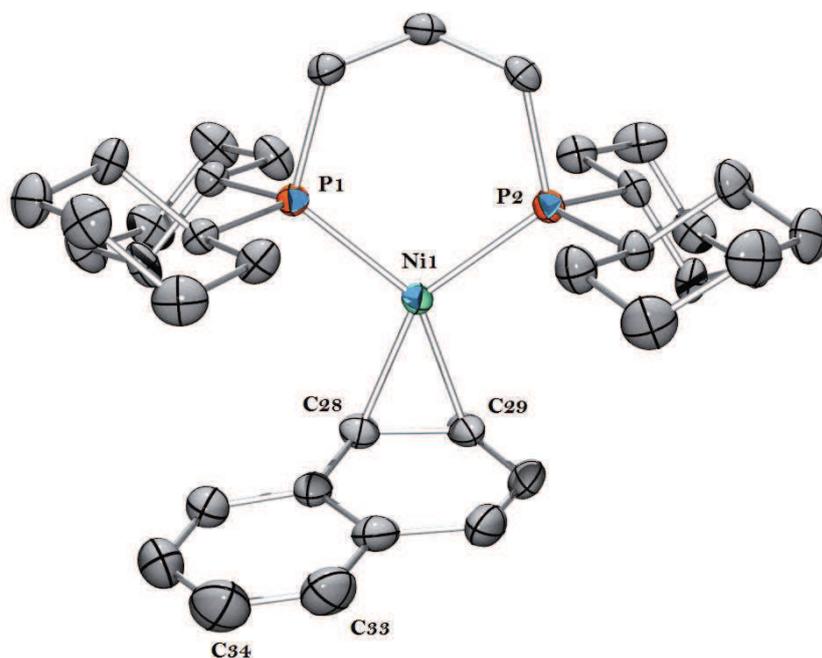


Schéma II-15 : Structure du complexe $[(dcpP)Ni(\eta^2\text{-naphtalène})]$, **II.9**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Les atomes d'hydrogène n'ont pas été indiqués pour plus de clarté. Longueurs de liaisons [Å] et angles [$^\circ$] caractéristiques : Ni1–P1 2,1512(7); Ni1–P2 2,1627(8); Ni1–C28 2,001(2); Ni1–C29 1,980(2); C28–C29 1,435(4); C33–C34 1,378(5); P1–Ni1–P2 103,31(3); C28–Ni1–P1 107,10(8); C28–Ni1–C29 42,27(10); C4–Ni1–P2 103,31(3).

En termes d'analyse spectroscopique, la RMN du proton (à température ambiante) apporte tout d'abord une information importante sur le mode de coordination du ligand naphthalène. En effet, un singulet est observé à 5,80 ppm. Ce signal est caractéristique de protons éthyléniques, ce qui confirme que le ligand naphthalène adopte une coordination de type η^2 au centre métallique. En revanche, un équilibre dynamique semble entrer en jeu puisque l'intégrale de ce signal correspond en fait à 4 protons. Une analyse par spectroscopie de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à température variable (de 213 K à 333 K) a également été conduite afin de vérifier si la température peut avoir un impact sur les signaux élargis observés à température ambiante (**Schéma II-16**). En effet, si le complexe asymétrique **II.9** a bien été synthétisé, deux doublets devraient logiquement être observés. Lorsque l'analyse est réalisée à 213 K, le système est simplifié et seuls deux doublets bien définis à 15,2 et 20,9 ppm sont obtenus ($^2J_{\text{P,P}} = 37,2$ Hz). La formation du complexe **II.9** à 16 électrons est donc bien confirmée.

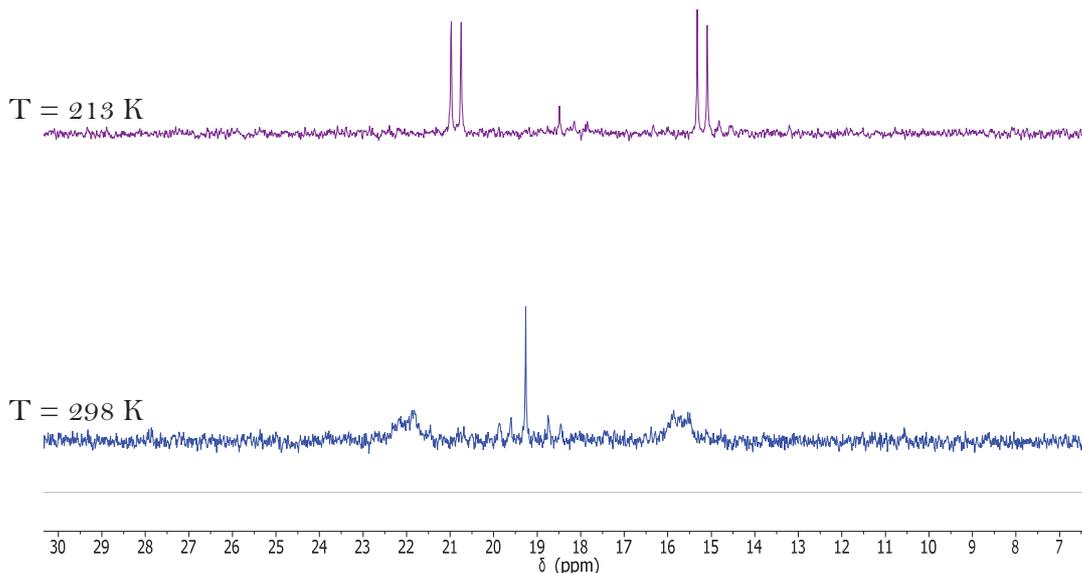


Schéma II-16 : RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ à basse température du complexe **II.9**

La barrière d'activation (ΔG^\ddagger) de cet équilibre thermodynamique peut en effet être calculée à partir de l'analyse par spectroscopie de RMN à température variable et en utilisant la formule d'Eyring suivante :

$$\Delta G^\ddagger = RT_c \ln \left[\frac{RT_c \sqrt{2}}{\pi N_A h \Delta \nu} \right]$$

avec R (constante des gaz parfaits), T_c (température de coalescence), N_A (nombre d'Avogadro), h (constante de Planck) et $\Delta \nu$ (différence maximale entre les déplacements chimiques des signaux observés).

Une série de spectres RMN à différentes température a pu être obtenue pour le complexe **II.9** (**Schéma II-17**). Les spectres ont été réalisés tous les 20 K dans le but d'estimer la température de coalescence. La coalescence est admise lorsqu'un unique signal large (sans épaulement) est observé. Cette étude a ainsi permis de déterminer une température de coalescence approximative à 338 K. La différence maximale entre les déplacements chimiques des signaux a été mesurée à 273 K et est de 1003,4 Hz. La barrière d'activation de cet équilibre thermodynamique peut alors être obtenue de manière approximative et est de 14,7 kcal/mol. Cette barrière est relativement basse, ce qui explique la fluxionalité des signaux observés à température ambiante.

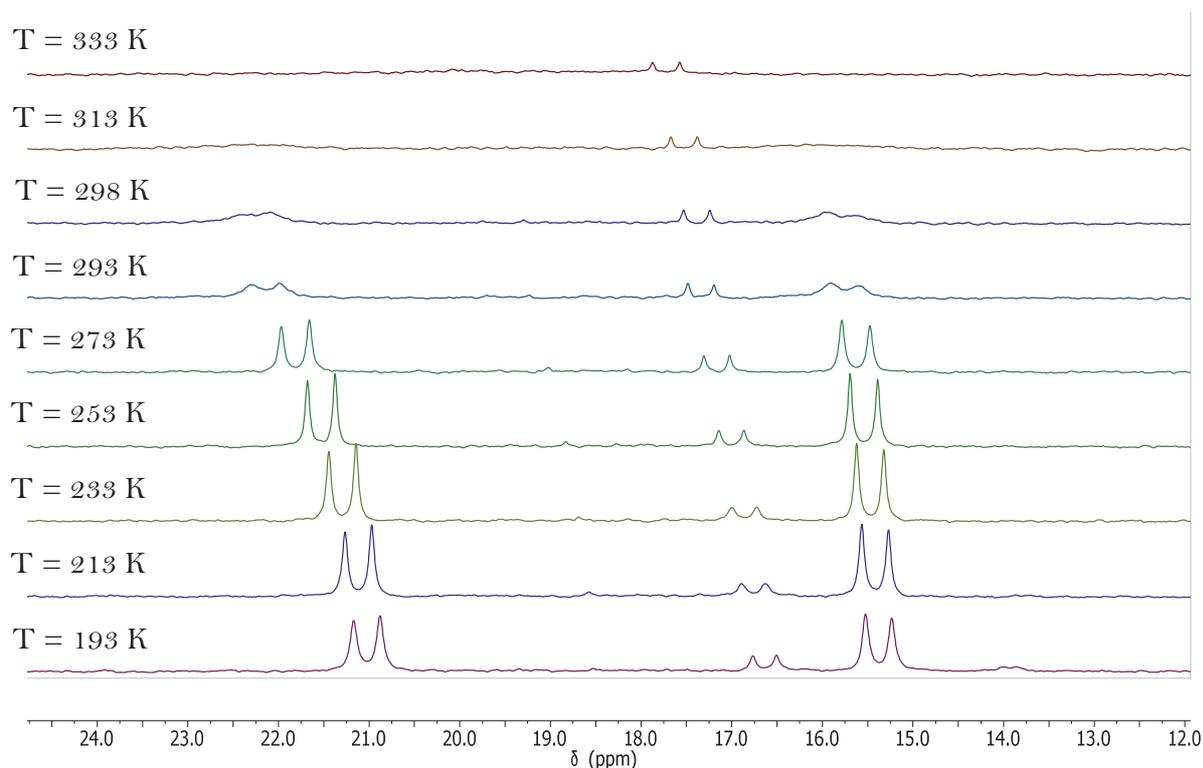
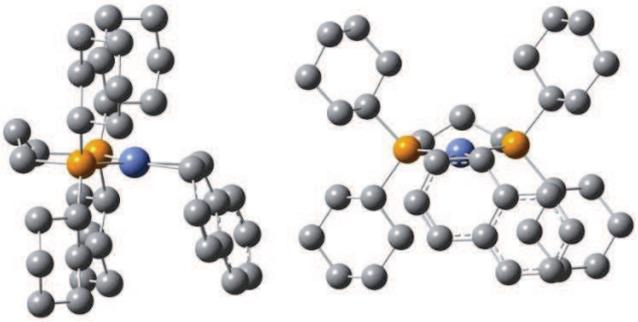
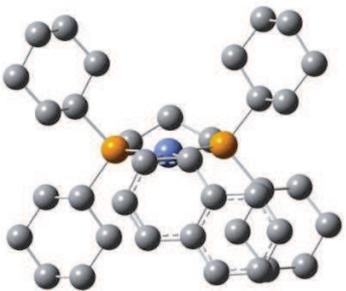
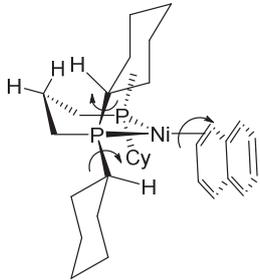
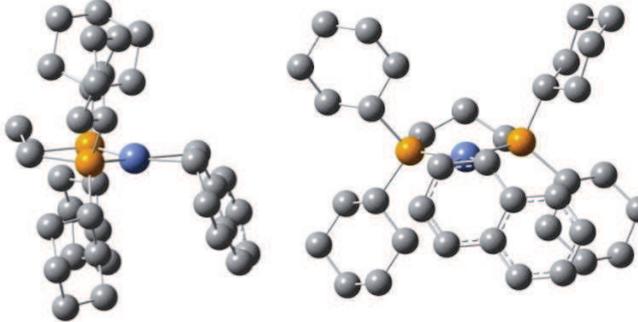
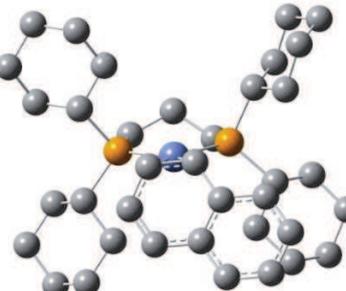
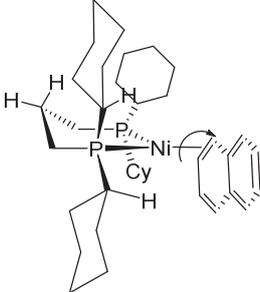
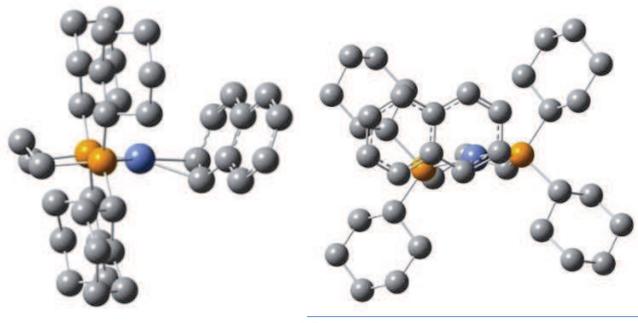
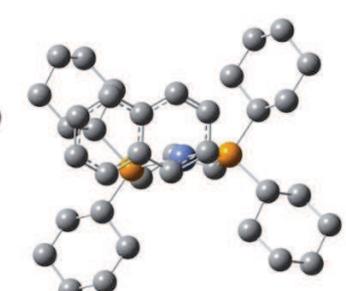
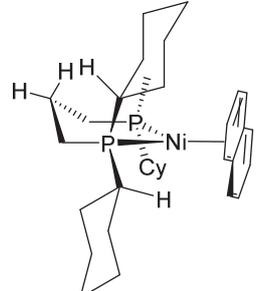
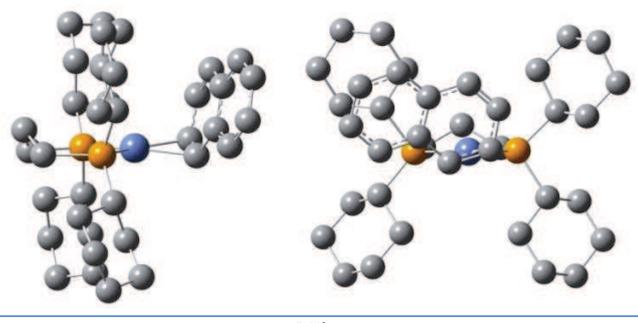
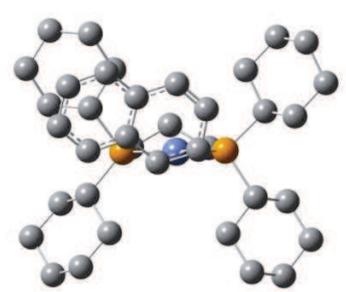
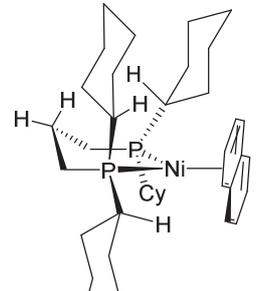


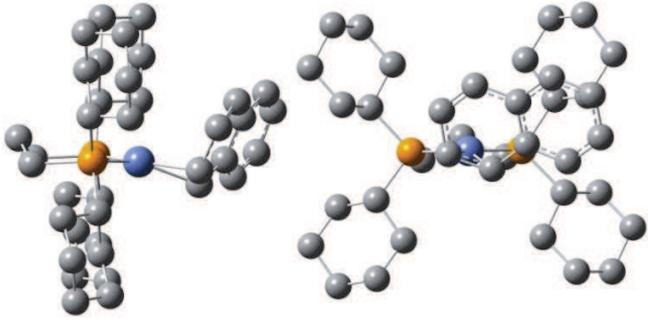
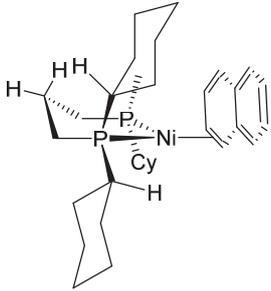
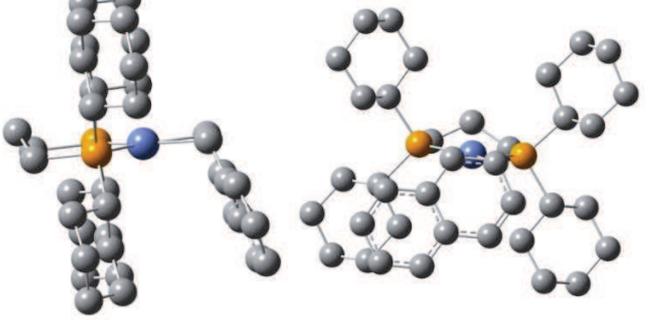
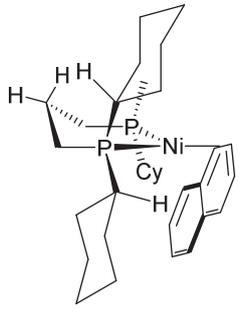
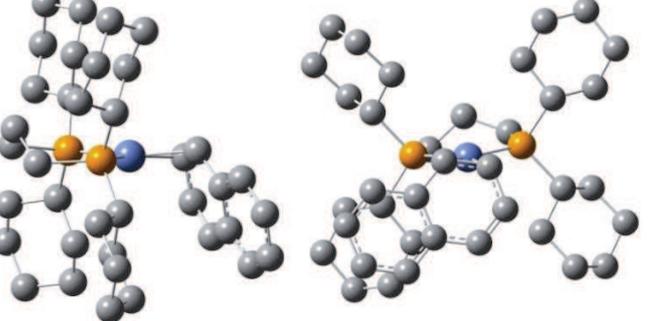
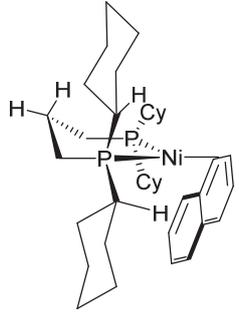
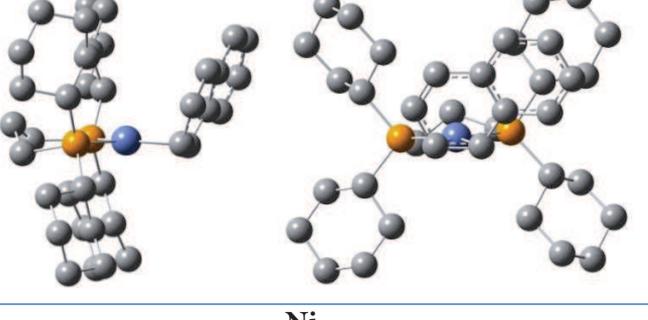
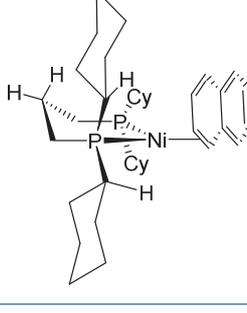
Schéma II-17 : Spectres RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (*d8*-toluène) du complexe **II.9** à différentes températures (193-333 K)

Des expériences EXSY et HSQC-EXSY (Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy – EXchange Spectroscopy) ont également pu être réalisées sur ce complexe. L'expérience NOESY a permis de mettre en évidence un échange entre le naphthalène « libre » en solution et le naphthalène coordonné au fragment « (dcpp)Ni ». De plus, il a été possible d'observer le déplacement du fragment « (dcpp)Ni » sur le ligand naphthalène. Ces observations sont très intéressantes puisqu'elles permettent notamment d'expliquer pourquoi il n'est pas possible d'extraire tout le naphthalène « libre » à l'issue de la synthèse du complexe **II.9** (voir **Annexes** en fin de manuscrit pour plus de détails)

Des calculs au niveau DFT de la théorie ont également été réalisés afin de rationaliser l'équilibre thermodynamique observé expérimentalement. Pour cela, l'ensemble des carbones du ligand naphthalène ont été numérotés de 1 à 10 et les différentes géométries que le complexe **II.9** pourrait adopter (*i.e.* les différentes positions que le ligand naphthalène pourrait adopter) ont été calculées afin de comparer leur niveau énergétique (**Schéma II-18**). Un deuxième équilibre existe au niveau des groupements cyclohexyles que portent les atomes de phosphore. Il existe ainsi de

nombreuses conformations différentes possiblement en équilibre les unes avec les autres. Si toutes les géométries possibles n'ont pas été optimisées, les énergies de chacun des complexes calculés indiquent que tous ces complexes se situent à plus ou moins 4,1 kcal/mol les uns des autres. Un état de transition a pu être calculé pour l'équilibre thermodynamique entre l'espèce \mathbf{Ni}_{12} et l'espèce \mathbf{Ni}_{34} . Ainsi, la barrière d'activation nécessaire pour passer de la forme \mathbf{Ni}_{12} à la forme \mathbf{Ni}_{34} est de 9,2 kcal/mol. Cette faible barrière d'activation est facilement accessible à température ambiante, permettant d'obtenir des indices sur la complexité du spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ obtenu à température ambiante.

Structure optimisée par calculs DFT		Vue ChemDraw et énergie associée
		
Ni₁₂		0
		
Ni_{12b}		+3,8
		
Ni_{12c}		+1,4
		
Ni_{12d}		+3,0

	
Ni_{3a}	+2,2
	
Ni_{3b}	-0,1
	
Ni_{3c}	+3,6
	
Ni_{3d}	+4,0

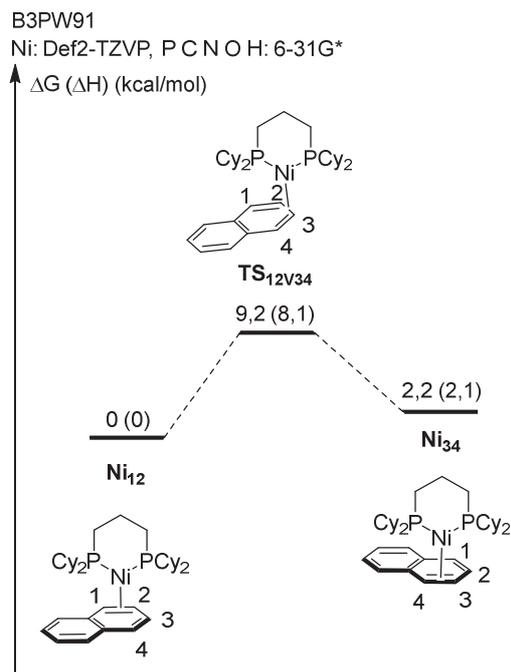


Schéma II-18: Tableau récapitulatif des différentes conformations du complexe **II.9** calculées par DFT (haut) et un des équilibres thermodynamiques mis en jeu (bas)

L'optimisation de toutes les configurations calculées a à chaque fois conduit à une coordination du naphthalène au centre métallique *via* les liaisons C1–C2 et C3–C4 uniquement. Les orbitales de Köhn-Sham du centre métallique du fragment « (dcp)Ni » ainsi que les orbitales des ligands toluène et naphthalène ont été calculées afin de rationaliser les interactions métal–ligand (**Schéma II-19**). Dans le cas du toluène, la donation de l'orbitale σ du naphthalène vers l'orbitale d_{z^2} du nickel est en accord avec les calculs théoriques. En effet, elle favorise la coordination du toluène au centre métallique *via* la liaison C1–C2. La rétro-donation de l'orbitale $d_{x^2-y^2}$ du nickel vers l'orbitale π^* du toluène permet d'expliquer l'équilibre conformationnel observé par RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (un singulet à 15,4 ppm est observé pour le complexe **II.3**). La coordination par la liaison C2–C3 est donc permise par la rétro-donation du métal vers le ligand. Les calculs théoriques ont d'ailleurs permis de montrer que ces deux conformations sont proches en énergie (2,1 kcal/mol). Dans le cas du naphthalène, la donation σ du ligand vers le centre métallique montre clairement que la coordination ne peut se faire que par les liaisons C1–C2 ou C3–C4. Il en va de même pour la rétro-donation de l'orbitale $d_{x^2-y^2}$ du nickel vers l'orbitale π^* du ligand.

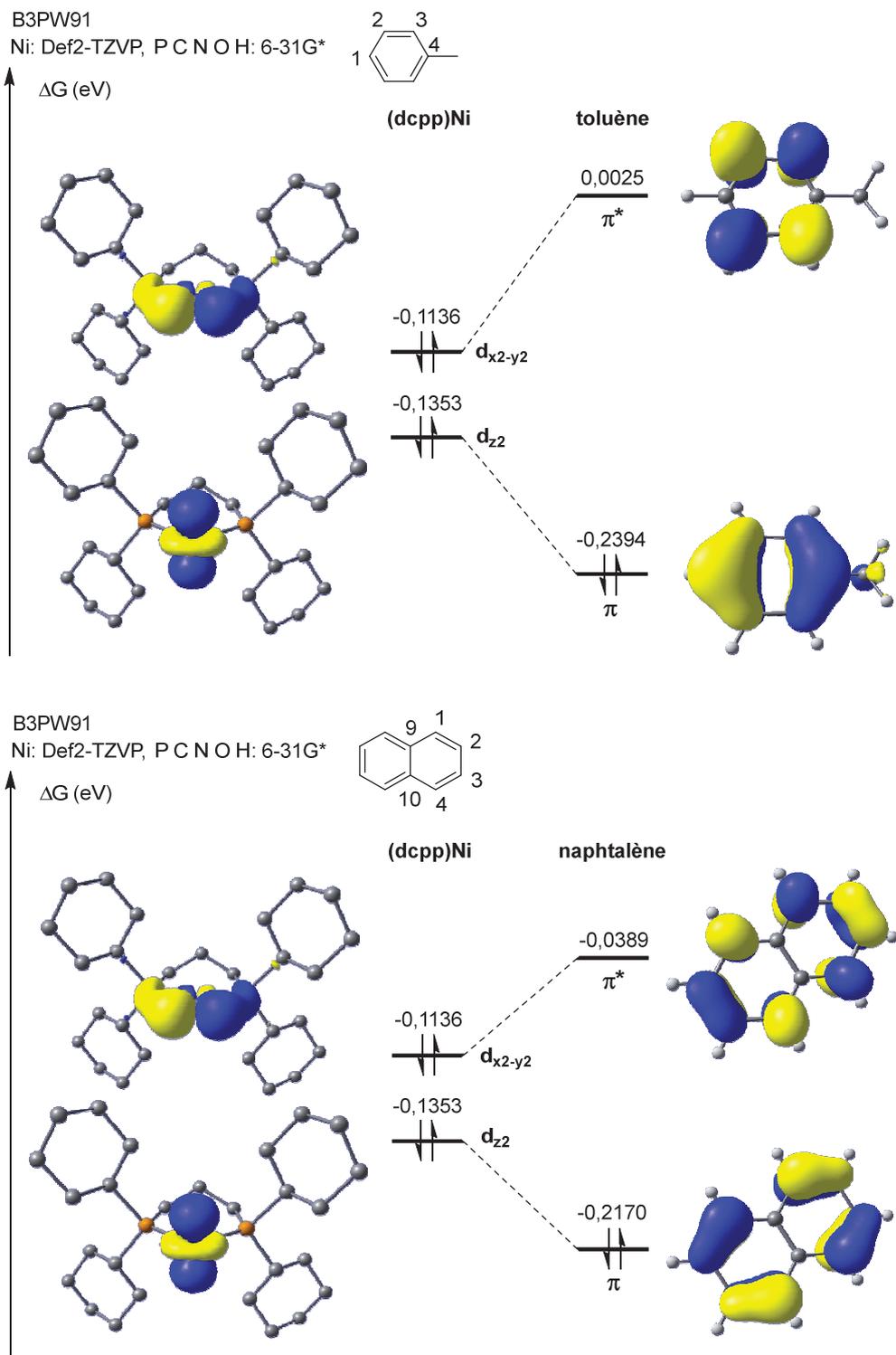


Schéma II-19: Diagramme d'interaction métal–ligand entre le fragment « (dcp)Ni » et les ligands toluène (haut) et naphtalène (bas)

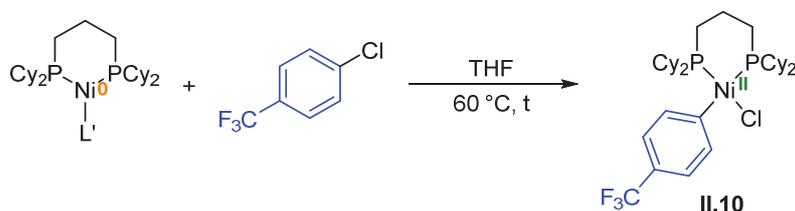
Des études complémentaires sont actuellement en cours afin d'approfondir et d'élucider la problématique des échanges et des équilibres thermodynamiques observés.

I.3. Etude de stabilité et de réactivité des complexes de nickel(0) : étude théorique vs. données expérimentales

I.3.1. Etude stœchiométrique de l'étape d'addition oxydante aux complexes de nickel(0)

La première étape d'une réaction de couplage croisé est l'étape d'addition oxydante au complexe de nickel(0). Dans le but de déterminer les espèces pouvant potentiellement servir de précurseur catalytique, nous avons décidé d'étudier la cinétique de cette étape initiale de manière qualitative. Un équivalent de chacun des complexes est ainsi solubilisé dans le même volume de THF, puis un équivalent de 4-chlorobenzotrifluoride y est additionné. Ce mélange est alors chauffé à 60 °C et suivi régulièrement par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. L'utilisation d'un chloroarène possédant un groupement fortement électro-attracteur en position *para* de la liaison C–Cl appauvrit cette liaison, c'est-à-dire que l'orbitale $\sigma^*(\text{C}-\text{Cl})$ est plus basse en énergie (l'étape d'addition oxydante est donc facilitée). L'utilisation du groupement CF_3 permet de plus de suivre les réactions par RMN ^{19}F . L'étape d'addition oxydante devrait donc être facilitée sur un métal au degré d'oxydation (0). Le suivi cinétique de ces manipulations permet donc d'évaluer la réactivité du fragment « (dcp)Ni » en fonction du ligand L' qui lui est associé. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau II-1** suivant :

Tableau II-1 : Cinétique de l'étape d'addition oxydante aux complexes de nickel(0)



Complexe	Ligand L'	t (temps nécessaire à la formation de II.10)
II.3	toluène	< 5 minutes
II.5	PPh ₃	15 minutes
II.6	PhCN	60 minutes
II.7	éthylène	9 jours
II.8	COD	9 jours
II.9	naphtalène	< 5 minutes

Le complexe de nickel(II) **II.10** est caractérisé par une couleur jaune en solution dans le THF et par deux doublets à 5,9 et 19,3 ppm ($^2J_{P,P} = 53,0$ Hz) en RMN du phosphore. Il a par ailleurs pu être cristallisé et a révélé une géométrie plan carré en adéquation avec le fait que cette espèce soit diamagnétique (*Schéma II-20*). De plus, l'angle de morsure β est de $97,81^\circ$ démontrant encore une fois la flexibilité du ligand dcpp qui permet d'accéder facilement à différents degrés d'oxydation. Le premier point intéressant concerne les complexes **II.3** et **II.9**. En effet, les doublets caractéristiques du complexe de nickel(II) sont très rapidement observés et la réaction nécessite moins de 5 minutes pour être complète. Cela démontre que s'ils permettent de suffisamment stabiliser le fragment « (dcpp)Ni », les ligands toluène et naphtalène ne sont que faiblement coordonnés sur ce fragment. Le complexe **II.5** a également montré une bonne aptitude vis-à-vis de cette étape d'addition oxydante puisque la conversion est complète après 15 minutes à 60 °C. Le ligand benzonitrile est relativement bien coordonné au fragment « (dcpp)Ni » puisque l'addition oxydante nécessite 60 minutes à 60 °C à partir du complexe **II.6**. Les complexes **II.7** et **II.8** portant respectivement les ligands éthylène et COD sont très peu réactifs puisqu'il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel 9 jours à 60 °C pour finalement observer la conversion complète vers le complexe **II.10**. Ce résultat peut s'expliquer d'une part par la très faible solubilité de ces deux complexes de nickel(0) dans les solvants organiques usuels et d'autre part, cela semble clairement indiquer que ces ligands L' permettent de fortement stabiliser le fragment

« (dcp)Ni ». En effet, en première approche, les ligands qui stabilisent le mieux le fragment « (dcp)Ni » sont ceux pour lesquels leurs orbitales vacantes de basse énergie sont accessibles. C'est d'ailleurs ce que Mathieu Demande avait observé au cours de sa thèse en ce qui concerne la coordination de ligands alcènes ou alcynes. [6]

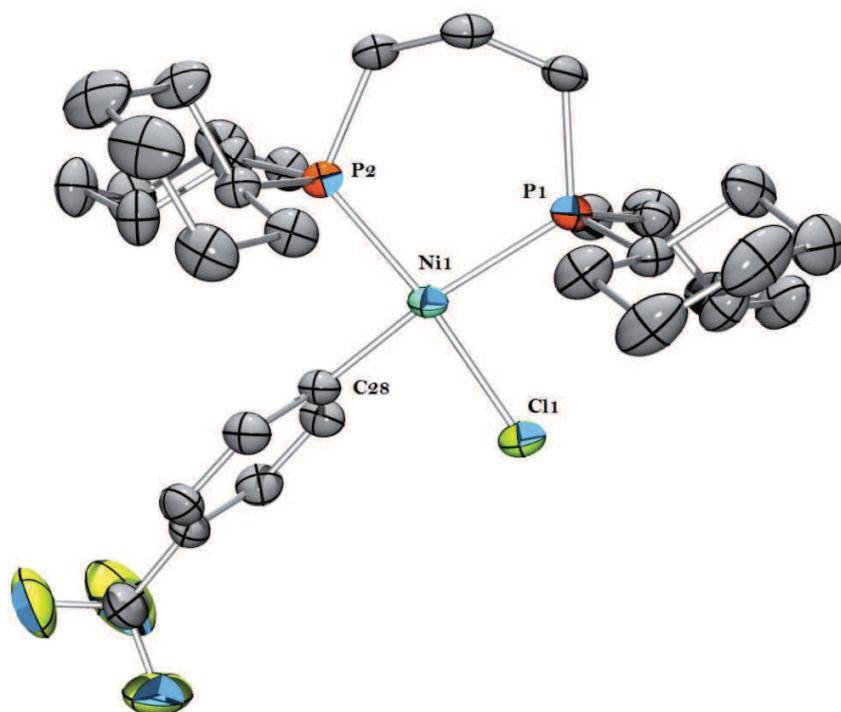


Schéma II-20 : Structure du complexe $[(dcp)Ni(4-CF_3-Ph)(Cl)]$, **II.10**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Les atomes d'hydrogène n'ont pas été indiqués pour plus de clarté. Longueurs de liaisons [\AA] et angles [$^\circ$] caractéristiques : Ni1–P1 2,2549(5); Ni1–P2 2,1520(5); Ni1–C28 1,9218(17); Ni1–Cl1 2,2189(5); C3–C4 1,347(6); P1–Ni1–P2 97,812(19); C28–Ni1–P2 89,19(5); C28–Ni1–Cl1 86,43(5); Cl1–Ni1–P1 87,515(19).

En somme, si les complexes **II.3**, **II.9** et **II.5**, portant respectivement les ligands toluène, naphthalène et PPh₃, peuvent potentiellement être de bons précurseurs catalytiques, ce n'est a priori pas le cas des complexes **II.6**, **II.7** et **II.8**. Des études théoriques ont été effectuées afin de rationaliser les informations obtenues sur la stabilité du fragment « (dcp)Ni » en fonction du ligand L' qui lui est associé.

I.3.2. Etudes expérimentales et théoriques sur la stabilité des complexes [(dcpP)Ni(L')]

Les réactions d'échange de ligand effectuées dans le paragraphe II.2.3.2. indiquent tout d'abord que s'il permet relativement de stabiliser le fragment « (dcpP)Ni », le ligand toluène n'est que faiblement coordonné au centre métallique, et qu'il est facilement déplaçable. Ainsi, si la réaction entre un équivalent du complexe **II.3** et un équivalent de naphthalène est conduite à température ambiante, l'échange de ligand intervient et il est possible de former le complexe **II.9**, même si la réaction est effectuée dans le toluène (*Schéma II-21*). Afin d'évaluer le degré de coordination du ligand naphthalène, les mêmes réactions d'échange de ligand ont été testées sur le complexe **II.9**. Si les réactions entre ce composé et un équivalent de PhCN ou de C₂H₄ à température ambiante conduisent rapidement à la formation des complexes **II.6** et **II.7** respectivement, la réaction avec un équivalent de PPh₃ est plus lente. Il est en effet nécessaire d'attendre au moins 24 heures à température ambiante ou de chauffer le milieu réactionnel à 60 °C pendant 3 heures pour obtenir une solution de couleur rouge sang, caractéristique de la formation du complexe **II.5**. En somme, le naphthalène est un meilleur ligand du fragment « (dcpP)Ni » que le ligand toluène, mais moins bon que les autres ligands stabilisants testés.

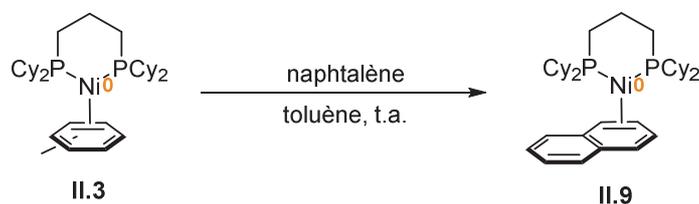


Schéma II-21 : Réaction d'échange de ligand toluène/naphthalène sur le complexe II.3

Afin de mieux appréhender la stabilité relative apportée par les différents ligands L' au fragment « (dcpP)Ni », le niveau énergétique des complexes de nickel(0) a été calculé au niveau DFT de la théorie (*Schéma II-22*). Le 0 est défini par le complexe [(dcpP)Ni(η²-naphthalène)] **II.9**. L'optimisation géométrique des différentes structures indique tout d'abord une déstabilisation du complexe [(dcpP)Ni(η²-toluène)] (par rapport au complexe **II.9**) de 8,1 kcal/mol en enthalpie libre. Le complexe [(dcpP)Ni(PPh₃)] est très légèrement mieux stabilisé (-0,7 kcal/mol). En revanche, les complexes [(dcpP)Ni(PhCN)] et [(dcpP)Ni(C₂H₄)] sont nettement plus stables que le complexe **II.9** avec des énergies respectives de -13,2 kcal/mol et -

16,2 kcal/mol. Ces résultats sont qualitativement en accord avec les observations expérimentales de déplacement des ligands toluène et naphthalène.

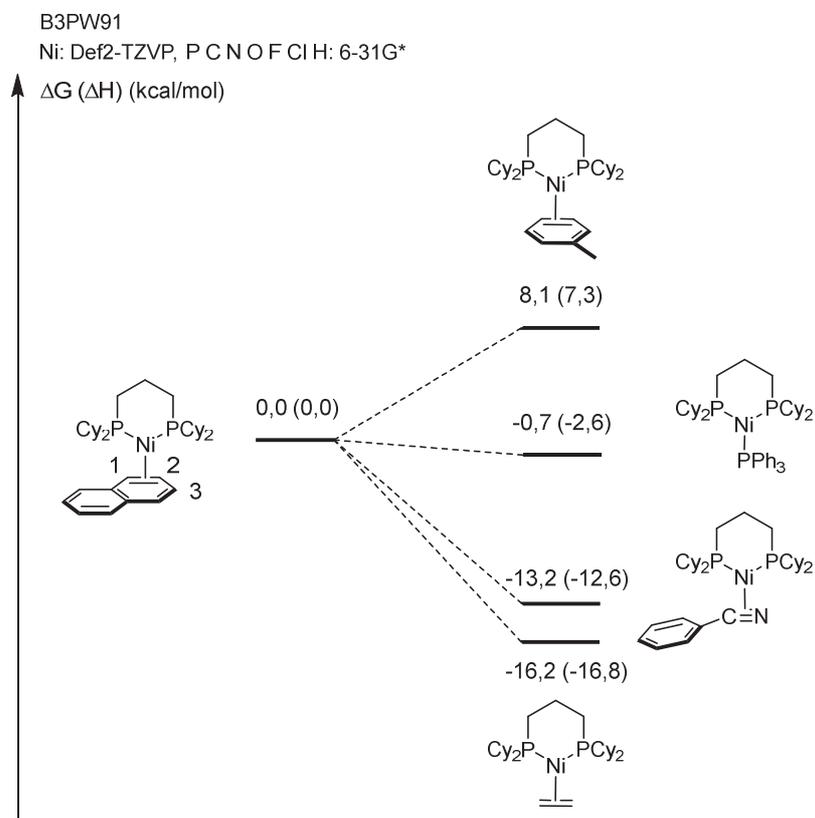


Schéma II-22 : Diagramme énergétique comparant les différents complexes modélisés

Les différentes études de réactivité et de stabilité des complexes de nickel(0) synthétisés ont permis de cibler les espèces pouvant potentiellement servir de pré-catalyseurs lors de réactions catalytiques de couplage croisé.

I.4. Application au couplage croisé de Negishi ^[14]

Les différentes études de réactivité et de stabilité des complexes de nickel(0) synthétisés ont permis de cibler les espèces pouvant potentiellement servir de pré-catalyseurs aux réactions catalytiques de couplage croisé. Et pour commencer, la réaction de Negishi pour le formation de liaison C(sp²)-C(sp²) a été étudiée à partir du complexe **II.3**, exclusivement. Ces travaux ont été

initiés par Mathieu Demange [6] et ont été poursuivis en collaboration avec Alexia Ohleier, doctorante au sein de l'équipe.

I.4.1. Portée de la réaction de couplage croisé étudiée

De manière générale, la réaction est conduite entre 1 équivalent d'un chloroarène substitué et 1,1 équivalents d'un chlorure de phénylzincique (PhZnCl) substitué ou non en présence de 0,2 à 1 mol% du pré-catalyseur [(dcp)Ni(η^2 -toluène)] **II.3** dans le THF à 60 °C (**Schéma II-23**). Elle donne ainsi lieu à la formation de biphenyle substitué et de chlorure de zinc (ZnCl₂).

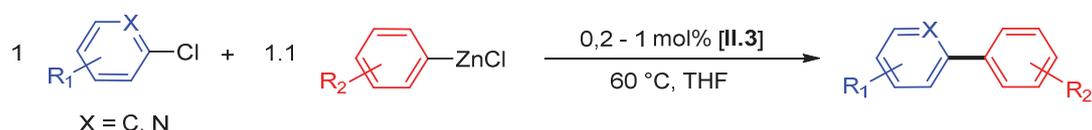


Schéma II-23 : Procédé catalytique étudié

Les rendements sont obtenus suite à une analyse par GC-MS en présence d'un standard interne et/ou suite à l'isolement du produit de couplage. Les résultats sont recensés dans le **Tableau II-2**. De manière intéressante, la réaction entre le 4-chlorotoluène et le PhZnCl en présence de 1 mol% de pré-catalyseur conduit à un rendement isolé de 93 % de produit de couplage croisé après 6 heures à 60 °C (**Tableau II-2, entrée 1** : rendement GC de 97 % et présence de 3 % du produit d'homocouplage Ph-Ph). La quantité de pré-catalyseur peut être diminuée à 0,2 mol%, mais la réaction nécessite 19 heures (TOF : 26 h⁻¹) pour être terminée (**entrée 2**). Lorsque le taux catalytique est abaissé à 0,01 mol%, le rendement obtenu par GC est de 21 % après 58 heures (TOF : 36 h⁻¹) et de 47 % après 138 heures à 60 °C (TOF : 34 h⁻¹), montrant ainsi que le catalyseur ne se détériore pas au cours de la réaction (**entrée 3 et 4**).

Dans un second temps, la nature électronique des substituants R₁ et R₂ a été modulée. Comme classiquement observé, l'augmentation de la densité électronique au chloroarène *via* l'utilisation de groupements méthyl- ou méthoxy- en position *para* de la liaison C-Cl ralentit la réaction de couplage (**entrées 2, 7 et 8**). Au contraire, l'utilisation de groupements électro-attracteurs tels que -CF₃ ou -CO₂Me permet d'accélérer la réaction puisque l'étape d'addition oxydante est facilitée (**entrée 5 et 6**). D'une manière similaire, si un groupement -OMe est

introduit en position *para* du dérivé organozincique, l'augmentation de la densité électronique au noyau aromatique permet d'accélérer la réaction de couplage croisé (*comparer les entrées 2 et 5-7 aux entrées 13-16*). Des noyaux aromatiques *ortho*-substitués ou des hétéroarènes mono- ou di-halogénés ont également pu être couplés avec un organozincique avec de bons rendements (*entrées 9-11*). Finalement, cette réaction est chimiosélective puisqu'il est possible de sélectivement fonctionnaliser la liaison C-Cl sans toucher à la fonction amine (*entrée 12*).

Tableau II-2 : Résultats de la réaction catalytique étudiée

Entrée	R ₁ Ph-Cl	R ₂ Ph-ZnCl R ₂ :	[II.3] (mol%)	t (h)	Rendement % (% GC ^a)
1	4-CH ₃ PhCl	H	1	6	93 (97)
2	4-CH ₃ PhCl	H	0.2	19	93 (98)
3	4-CH ₃ PhCl	H	0.01	58	(21)
4	4-CH ₃ PhCl	H	0.01	138	(47)
5	4-CF ₃ PhCl	H	0.2	1	94 (98)
6	4-CO ₂ MePhCl	H	0.2	6	92 (96)
7	PhCl	H	0.2	16	98 (99)
8	4-OMePhCl	H	0.2	32	90 (93)
9	2,6-(Me) ₂ PhCl	H	1	7	75 (81)
10	2-ClPy	H	1	2	96 (99)
11 ^b	2,6-Cl ₂ Py	H	1	6	58 (73)
12	2-Cl-3-NH ₂ Py	H	1	4	90 (99)
13	4-CH ₃ PhCl	4-OMe	0.2	8	88 (95)
14	4-CF ₃ PhCl	4-OMe	0.2	0.5	91 (97)
15	4-CO ₂ MePhCl	4-OMe	0.2	1.5	89 (94)
16	PhCl	4-OMe	0.2	4	90 (97)

Conditions de réaction : R₁ArCl (1 mmol, 1 équiv.), R₂ArZnCl (1,1 mmol, 1,1 équiv.), cat. **II.3**, THF (2 mL), 60 °C. Le sous-produit formé est le produit d'homocouplage Ph-Ph. a : rendement GC obtenu en utilisant le décane comme standard interne. b : 1,8 équiv. PhZnCl.

Le système développé est donc bien actif en catalyse et il permet d'effectuer le couplage entre une grande variété de noyaux aromatiques en utilisant une charge catalytique faible, proche des meilleurs pré-catalyseurs existants. [15,16] Une étude mécanistique approfondie a ensuite été menée sur ce procédé.

I.4.2. Etude mécanistique : étude expérimentale vs. étude théorique

I.4.2.1. Réactions catalytiques à partir de différents précurseurs

Afin d'évaluer le mécanisme mis en jeu lors de la réaction étudiée, la réaction de couplage croisé entre le *p*-chlorotoluène et PhZnCl a été réalisée à partir de différents précurseurs catalytiques (**Tableau II-3**). Dans cette optique, un complexe de nickel(I) a pu être synthétisé et isolé. Ainsi, l'action d'un équivalent de KC₈ sur le complexe [(dcp)NiCl₂] dans le toluène conduit à la formation d'une solution rose-orangée (**Schéma II-25**). L'obtention du complexe dimérique de nickel(I) [(dcp)Ni(μ-Cl)₂Ni(dcp)], **II.11**, a ainsi pu être confirmée par analyse élémentaire, spectroscopie de RPE et diffraction des rayons X sur monocristal.^[9] Alternativement, ce complexe peut être synthétisé par médiamutation entre le complexe de nickel(II) **II.2** et un complexe de nickel(0) tel que **II.3** ou **II.9**. Des résultats similaires ont alors pu être obtenus si des complexes de nickel(II) tels que [(dcp)NiCl₂], **II.2**, ou [(dcp)Ni(Ph)(Cl)] (obtenu par addition oxydante au complexe de nickel(0) comme le complexe **II.10**) sont utilisés comme pré-catalyseurs (**entrée 2 et 3**). En revanche, si le complexe de nickel(I) isolé [(dcp)Ni(μ-Cl)₂Ni(dcp)]^[9] est utilisé, seuls 40 % de produit sont obtenus après 72 heures à 60 °C (**entrée 4**). Mais surtout, la réaction n'est pas sélective puisque 7 % de produit d'hétérocouplage sont seulement obtenus contre 33 % de produit d'homocouplage Ph-Ph, démontrant ainsi qu'un cycle catalytique Ni(I)/Ni(III) est bien moins efficace ici.

Tableau II-3 : Résultats obtenus en fonction du pré-catalyseur utilisé

Entrée	Pré-catalyseur	R ₁ Ph-Cl	R ₂ Ph-ZnCl R ₂ :	% cat	T (h)	Rendement % (% GC ^a)
1	[(dcp)Ni(η ² -toluène)]	4-CH ₃ PhCl	H	1	6	93 (97)
17	[(dcp)NiCl ₂]	4-CH ₃ PhCl	H	1	2	(97)
18	[(dcp)Ni(Ph)(Cl)]	4-CH ₃ PhCl	H	1	6	(95)
19^b	[(dcp)Ni] ₂ (μ-Cl) ₂	4-CH ₃ PhCl	H	1	72	(7)

Conditions de réaction : R¹ArCl (1 mmol, 1 équiv.), R²ArZnCl (1,1 mmol, 1,1 équiv.), cat., THF (2 mL), 60 °C. Le sous-produit formé est le produit d'homocouplage Ph-Ph. a : rendement GC obtenu en utilisant le décane comme standard interne. b : Ph-Ph est également formé avec un rendement GC de 33 %.

Ces observations sont à comparer avec les précédents systèmes rapportés pour la réaction de Negishi qui impliquent souvent un mécanisme de type Ni(I)/Ni(III).^[17,18] Si notre système est d'une efficacité comparable, il semble clair que le mécanisme qu'il implique est différent.

Hartwig *et al.* ont récemment démontré que l'utilisation du complexe $[(\text{BINAP})\text{Ni}(\text{PhCN})]$ lors de la réaction de couplage croisé entre un chloroarène et une amine conduit à un mécanisme de type Ni(0)/Ni(II).^[9] Des réactions stœchiométriques ont ensuite été réalisées dans le but de déterminer le mécanisme mis en jeu et d'éventuellement identifier des espèces intermédiaires de ce processus catalytique.

I.4.2.2. Réactions stœchiométriques

Si lors d'une réaction catalytique de nombreuses réactions peuvent avoir lieu en parallèle du fait de l'excès des réactifs par rapport au catalyseur, les réactions stœchiométriques permettent d'avoir une idée sur la réactivité du pré-catalyseur étape par étape (**Schéma II-24**).

La réaction entre un équivalent de $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-toluène})]$ **II.3** et un équivalent de chlorobenzène dans le toluène conduit en quelques minutes à la formation du produit d'addition oxydante $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\text{Ph})(\text{Cl})]$ **II.12** (**Schéma II-24**, eq. (1)). Ce complexe peut par ailleurs être isolé et caractérisé par spectroscopie de RMN (2 doublets à 5,8 ppm et 19,0 ppm possédant une constante de couplage $^2J_{\text{P,P}} = 48,4$ Hz) et par diffraction de rayons X sur monocristal révélant une géométrie plan carré autour du centre métallique. Si un large excès de chlorobenzène (~100 équiv.) est ajouté et que le milieu réactionnel est chauffé à 80 °C pendant plusieurs jours, aucune réaction n'a lieu. Cette non-réactivité est à comparer avec les travaux rapportés par Kochi *et al.* qui a montré que le complexe $[(\text{PPh}_3)_2\text{Ni}(\text{Ar})(\text{Br})]$ réagit en présence de bromoarène pour former le produit d'homocouplage et un complexe de nickel(I).^[19] Cette réaction indique que la forte coordination du ligand au centre métallique permet d'empêcher la réduction du complexe de nickel(II) vers des espèces de nickel(I). Puis la réaction entre un équivalent du complexe **II.3** et un équivalent de *p*-chlorotoluène dans le toluène conduit en quelques minutes à la formation du produit d'addition oxydante **II.13** correspondant (**Schéma II-24**, eq. (2)). L'étape d'addition oxydante sur un complexe de nickel(0) est donc énergétiquement favorable, quelle que soit la nature du groupement présent sur le cycle aromatique. Si 1,1 équivalents de PhZnCl (en solution dans le THF) sont ajoutés au milieu réactionnel, la réaction de transmétallation a lieu et conduit à la formation d'un équivalent de 4-phényltoluène (quantifié par GC-MS).

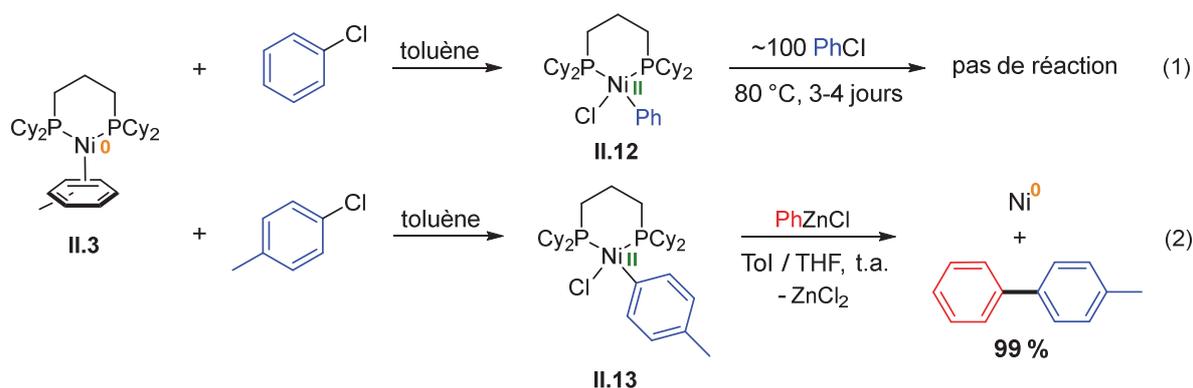


Schéma II-24 : Réactions stœchiométriques d'addition oxydante et de transmétallation

Afin de prouver qu'un cycle catalytique Ni(I)/Ni(III) n'est pas accessible par ce système, le complexe dimérique de nickel(I), **II.11**, est mis en présence d'un excès de chlorobenzène. Aucune réaction n'est observée, même après chauffage prolongé à 80 °C (**Schéma II-25**, eq. (3)). En revanche, si PhZnCl est mis en réaction avec le complexe **II.11**, une réaction a lieu après quelques minutes à température ambiante (**Schéma II-25**, eq. (4)). Un mélange du complexe [(dcpp)Ni(Ph)(Cl)], **II.12**, et d'une autre espèce diamagnétique **II.14**, caractérisée par un singulet à 56,0 ppm en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, est obtenu. Cette mélange évolue rapidement puisque le complexe **II.12** réagit avec PhZnCl pour former le produit d'homocouplage Ph-Ph, empêchant ainsi la caractérisation de l'espèce **II.14**. Toutefois, notre hypothèse est la formation d'un dimère de nickel(I) portant des groupements phényles pontant. La formation et l'isolement d'une espèce similaire portant un ligand NHC monodente à la place d'une bis-phosphine ont très récemment été rapportés par Kirchner *et al.*. [20] Ce complexe dimérique de nickel(I) présente un couplage antiferromagnétique puisqu'il est diamagnétique et possède une signature en spectroscopie RMN. Cette réaction est très importante pour la compréhension du mécanisme puisqu'elle montre que le fragment « (dcpp)Ni » peut évoluer d'un complexe de nickel(I) vers un mélange d'espèces diamagnétiques en présence de PhZnCl.

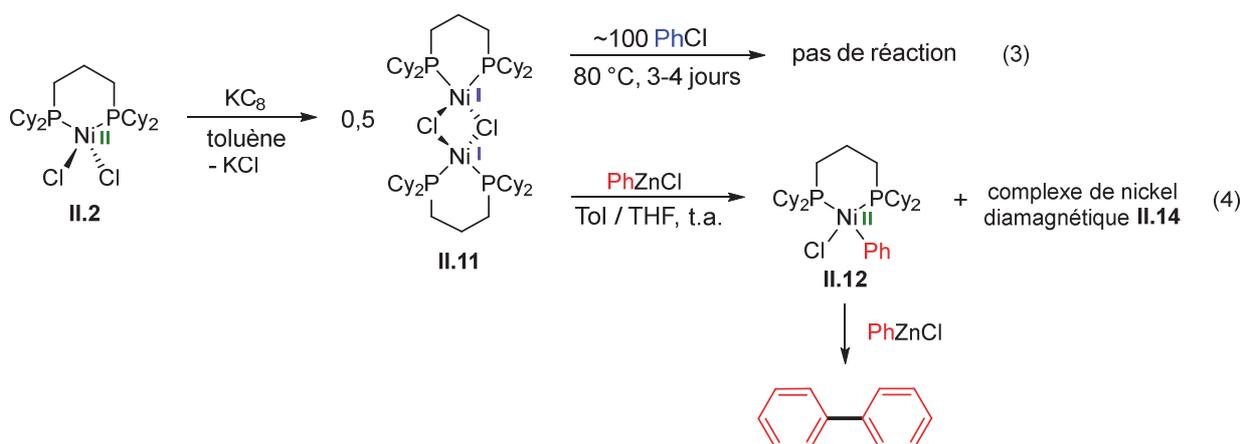


Schéma II-25 : Réactions stœchiométriques à partir d'un complexe de nickel(I) isolé

L'ensemble de ces réactions stœchiométriques est en accord avec les catalyses effectuées à partir de différents pré-catalyseurs. Elles expliquent par exemple la formation d'un mélange de produits d'hétéro- et d'homocouplage lorsque le complexe de nickel(I) **II.11** est utilisé en quantité catalytique. La formation du produit d'homocouplage est même favorisée par son utilisation. Elles démontrent également que l'ensemble des trois étapes élémentaires d'un cycle catalytique Ni(0)/Ni(II) sont facilement accessibles à température ambiante : l'addition oxydante du chloroarène sur un complexe de nickel(0) ; la transmétallation entre $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\text{Ar})(\text{Cl})]$ et $\text{Ar}'\text{ZnCl}$; et l'élimination réductrice sur un complexe de type $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\text{Ar})(\text{Ar}')]$. A ce stade, l'implication d'un mécanisme de type Ni(I)/Ni(III) peut donc être réfutée.

Un suivi cinétique de la réaction catalytique a de plus été conduit dans le but de déterminer l'état de repos du catalyseur. La réaction de couplage entre le 4-chlorobenzotrifluoride et PhZnCl en présence de 1 mol% de complexe **II.3** à 60 °C a ainsi été monitoré par spectroscopie RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Une seule espèce a été observée au cours de cette réaction (i.e. à 30 %, 70 % et 100 % de conversion). Elle est caractérisée par deux doublets à 5,9 et 19,7 ppm et une constante de couplage $^2J_{\text{P,P}} = 56,0$ Hz. Ce complexe a quasiment la même signature spectrale que le complexe $[(\text{dcpp})\text{Ni}(4\text{-CF}_3\text{-Ph})(\text{Cl})]$ **II.10** précédemment isolé et caractérisé par deux doublets à 5,9 et 19,3 ppm et une constante de couplage $^2J_{\text{P,P}} = 53,0$ Hz. Une hypothèse possible est la formation d'une espèce bimétallique impliquant l'agent de transmétallation PhZnCl . Des calculs théoriques ont également été effectués afin de rationaliser cette hypothèse (cf. II.4.2.3.). Il est important de noter que contrairement à ce que Hartwig *et al.* ont observé avec le complexe $[(\text{BINAP})\text{Ni}(\text{PhCN})]$, le ligand bis-dialkylphosphine dcpp permet ici de prévenir toute décomposition du catalyseur. [9]

I.4.2.3. Calculs théoriques du mécanisme mis en jeu

A partir des différentes informations expérimentales obtenues, il a été possible d'effectuer des calculs théoriques sur le chemin réactionnel envisagé. Des barrières d'activation ont ainsi pu être calculées pour le rationaliser. L'objectif est double : confirmer la faisabilité du mécanisme proposé expérimentalement et éventuellement obtenir des informations permettant l'optimisation du processus. Les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian09 [21] en utilisant la fonctionnelle B3PW91 [22,23] associée aux bases 6-31G* pour les éléments non-métalliques, [24] et Def2-TZVP pour les atomes de nickel et de zinc. [25] Un calcul d'énergie PCM simple point a été effectué en utilisant les mêmes paramètres de manière à inclure les effets de solvants. [26] Un autre calcul d'énergie simple point a permis de corriger la dispersion. [27]

Pour commencer, l'entrée au cycle catalytique, c'est-à-dire le déplacement du ligand toluène coordonné en η^2 sur le fragment « (dcpp)Ni » par le chloroarène (PhCl dans le cas étudié), a été calculée (**Schéma II-26**). Les deux mécanismes associatif et dissociatif ont été envisagés. Ainsi, la dissociation du toluène de **B** est endergonique mais ne nécessite que peu d'énergie (18,9 kcal/mol). Le mécanisme associatif implique la formation d'un état de transition **TS_{AB2}** à 18 électrons portant les deux ligands toluène et PhCl coordonnés en η^1 au centre métallique. La formation du complexe **C** se produit *via* la formation du complexe **B₂** pour lequel le ligand PhCl est coordonné en η^1 . En résumé, si les deux mécanismes sont énergétiquement proches avec une différence de seulement 3,9 kcal/mol, le mécanisme dissociatif semble être le plus favorable. De plus, l'énergie d'activation nécessaire à entrer dans le cycle catalytique est faible puisqu'elle n'est que de 18,9 kcal/mol. Ceci rationalise qu'il est facile de déplacer le ligand toluène par le substrat PhCl et donc que l'entrée dans le cycle catalytique est facile.

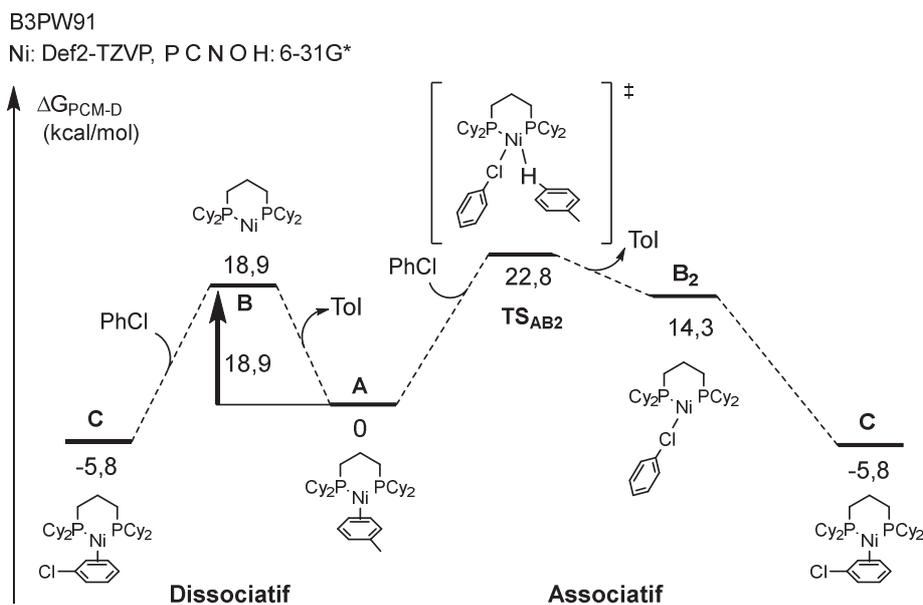


Schéma II-26 : Chemin réactionnel pour la coordination du chlorobenzène

Dans un deuxième temps, les étapes élémentaires de la réaction de couplage ont été calculées (**Schéma II-28**). L'espèce **C** formée pour entrer dans le cycle catalytique est suffisamment riche en électrons pour effectuer l'addition oxydante de la liaison C–Cl au centre métallique pour former le complexe de nickel(II) **D**. Ce dernier a d'ailleurs pu être observé et isolé expérimentalement (complexe **II.11**). L'état de transition **TS_{C-D}** est supérieur en énergie de 12,9 kcal/mol par rapport à **C**. Cet écart est relativement faible malgré la difficulté à effectuer l'étape d'addition oxydante en général, démontrant le caractère riche en électrons du fragment « (dcp)Ni », **B**. Cette réaction est exergonique puisqu'elle libère 30,8 kcal/mol à partir de **C**. L'étape suivante consiste en l'approche puis la réactivité du complexe **D** avec l'organozincique PhZnCl(THF)₂. Deux molécules de THF ont été modélisées et prise en considération pour maintenir l'atome de zinc dans un environnement tétraédrique. La coordination de PhZnCl(THF)₂ sur **D** conduit à la formation du complexe hétérobimétallique **E** (**Schéma II-27**).

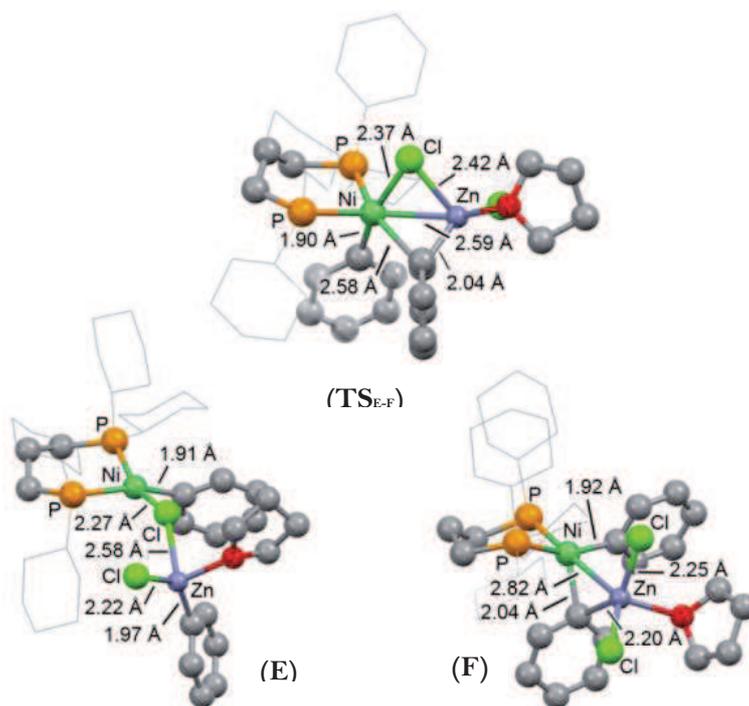


Schéma II-27 : Structures calculées pour **E** (gauche), **TS_{E-F}** (haut) et **F** (droite)

Ce complexe contient un atome de zinc tétraédrique possédant un groupement phényle, un atome de chlore et une molécule de THF comme ligands, ainsi qu'un atome de chlore pontant provenant de **D** et agissant comme un ligand à deux électrons de type L. Cette coordination est également exergonique puisque **E** se situe 9,0 kcal/mol en-dessous de **D**, ce qui est compréhensible puisque la liaison Zn–Cl formée est forte. Puis, un état de transition pour l'étape de transmétallation peut être localisé sur la surface d'énergie potentielle : **TS_{E-F}** (**Schéma II-27**) est plus haut en énergie de 21,8 kcal/mol par rapport à **E**. Sur le complexe **TS_{E-F}**, la distance Ni–Cl est plus longue de 0,10 Å et la distance Zn–Cl est plus courte de 0,16 Å que sur le complexe **E** respectivement, montrant ainsi le transfert de l'atome de chlore. En parallèle, la distance Ph–Zn est légèrement allongée (2,04 Å) et la distance Ni–Ph est plus longue (2,58 Å). De manière intéressante, une très courte distance intermétallique Ni–Zn de 2,59 Å a été calculée, ce qui est plus court que la somme des rayons de Van der Waals (3,02 Å), et à peine plus long que la somme des rayons covalents (2,52 Å). Ceci suggère donc une interaction entre le nickel et le zinc dans l'état de transition **TS_{E-F}**. La présence d'une telle interaction entre métaux dans des états de transition a déjà été rapportée et a également été reliée des énergies d'activation plus faibles. [28-31] L'état de transition **TS_{E-F}** conduit à la formation de **F** qui est plus haut en énergie que **E** (14,6 kcal/mol). **F** est un complexe hétérobimétallique intéressant possédant un groupement phényle

pontant entre les atomes Ni et Zn (**Schéma II-27**). Les distances Ni–C (2,04 Å) et Zn–C (2,20 Å) indiquent clairement que le groupement phényle est déjà transféré vers l'atome de nickel. Ce groupement phényle pontant est un moins bon ligand qu'une molécule de THF et la libération de $\text{ZnCl}_2(\text{THF})_2$ conduit à la formation de **G**, qui est plus bas en énergie que **F** (12,6 kcal/mol). L'ensemble de l'étape de transmétallation est exergonique avec un gain énergétique de 9,0 kcal/mol pour passer de **D** à **G**. Pour finir, l'étape d'élimination réductrice est facile puisque l'état de transition **TS_{G-H}** est seulement 13,2 kcal/mol au-dessus de **G**. Il est à noter que le biphenyle formé reste coordonné avec une haptacité de 2 au centre métallique pour donner le complexe **H**, similaire au complexe **A**. Finalement, l'ensemble du cycle catalytique est fortement exergonique puisqu'il libère 52,5 kcal/mol et la transmétallation est l'étape thermodynamiquement déterminante avec une barrière énergétique totale de 21,8 kcal/mol. Il est également important de noter que l'espèce hétérobimétallique **E** peut être l'état de repos du catalyseur, ce qui permet de rationaliser les observations spectroscopiques (*cf.* II.4.2.2).

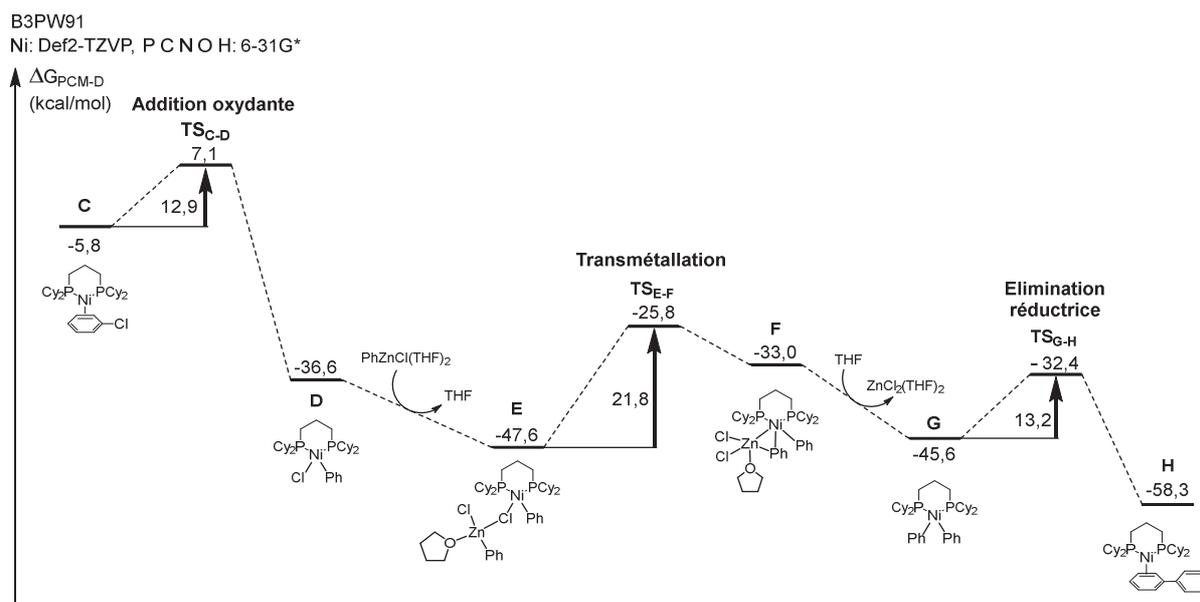


Schéma II-28 : Chemin réactionnel du cycle catalytique à partir du complexe **C**

Dans un troisième temps, l'échange produit/réactif qui permet de passer du complexe **H** portant le produit (biphényle) au complexe **C** portant le réactif (PhCl) a été calculé (**Schéma II-29**). Ce processus permet alors d'envisager l'accès à un nouveau cycle catalytique. De même que pour la première étape, les mécanismes dissociatif et associatif ont été envisagés. Pour plus de clarté, l'énergie du complexe **H** est fixé à 0 kcal/mol. Le processus dissociatif implique la

formation du fragment intermédiaire **B** à 14 électrons qui se situe 22,9 kcal/mol au-dessus du complexe **H** et conduit à la formation de **C**. Le complexe **C** est situé 1,8 kcal/mol en-dessous du complexe **H**, ce qui rend cette échange exergonique. Lors du processus associatif, l'état de transition TS_{HB_2} est situé 29,7 kcal/mol au-dessus du complexe **H**. Cet état de transition TS_{HB_2} possède un ligand PhCl et un ligand biphenyle tous deux coordonnés en η^1 . Ce complexe transitoire évolue vers **B₂** où PhCl est le seul ligand coordonné en η^1 et menant au complexe. Le mécanisme dissociatif est donc calculé comme étant 6,8 kcal/mol plus bas en énergie que le mécanisme associatif, rendant ainsi le premier plus favorable. En résumé, la reformation du complexe initial **C** couplée à la libération du produit (biphenyle) est un processus favorable et facile permettant ainsi l'accès à d'autres cycles catalytiques.

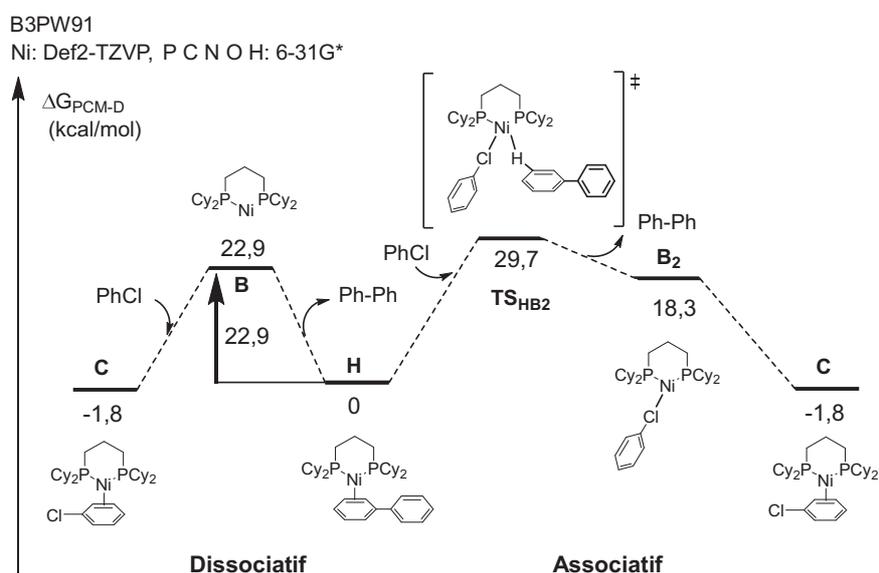


Schéma II-29 : Chemin réactionnel de l'échange de ligand biphenyle/PhCl : reformation du complexe **C**

I.4.2.4. Conclusion sur la réaction de couplage croisé de Negishi

En conclusion, le système développé $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-toluène})]$, **II.3**, est un pré-catalyseur performant pour la réaction de couplage croisé de Negishi. Il permet ainsi de coupler des chloroarènes avec des chlorures arylzinciques dans des conditions douces. Le ligand dcpp fortement électro-donneurs a ainsi démontré qu'il peut être un excellent ligand pour les processus supportés par un complexe de nickel. L'étude mécanistique a permis de mettre en évidence un mécanisme Ni(0)/Ni(II) exclusivement pour la réaction de couplage croisé, ce qui a pu être

confirmée par l'analyse DFT de l'ensemble du cycle catalytique (**Schéma II-30**). L'utilisation d'un ligand *bis*-phosphine bidente est donc la clé pour empêcher la formation d'un cycle catalytique Ni(I)/Ni(III). Les calculs théoriques ont montré que les étapes d'addition oxydante et d'élimination sont en réalité des processus faciles. La barrière d'activation pour l'étape de transmétallation est très similaire à l'énergie nécessaire pour accéder à l'échange de ligand produit/réactif (21,8 et 22,9 kcal/mol, respectivement), faisant d'eux les deux étapes thermodynamiquement déterminantes. Ces deux barrières sont néanmoins assez faibles et rationalisent parfaitement le fait que la réaction étudiée peut s'effectuer dans des conditions douces.

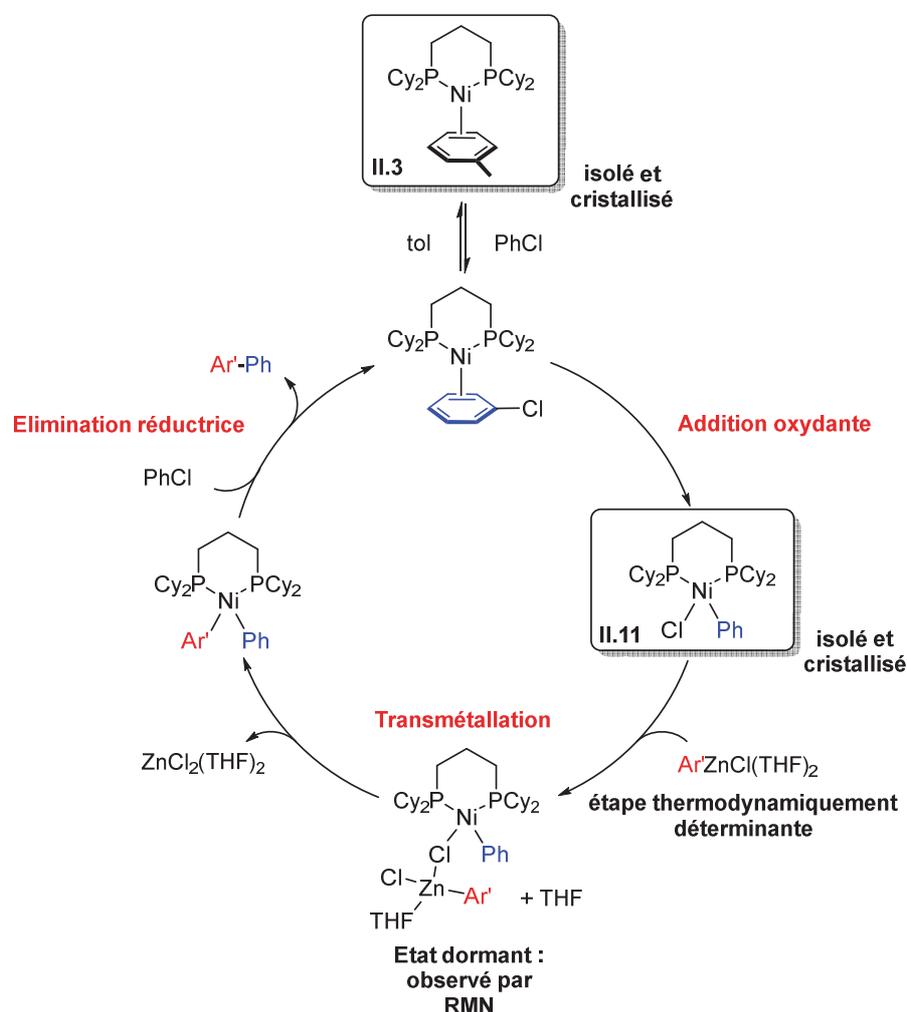


Schéma II-30 : Mécanisme proposé pour le processus catalytique développé

Ce mécanisme ayant été totalement élucidé, la question des autres réactions de couplage croisé s'est alors posée. Le seul paramètre qui évolue d'une réaction à l'autre n'est que l'agent de

transmétallation. Sur le papier, il paraît donc raisonnable de supposer que la réactivité et le mécanisme soient les mêmes. Mais la réalité s'est révélée bien différente...

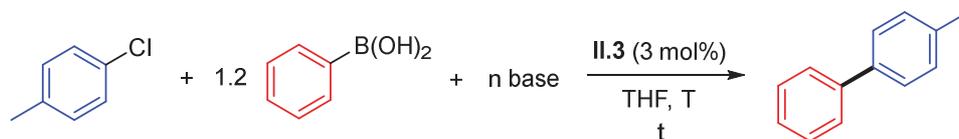
I.5. Application au couplage croisé de Suzuki-Miyaura

La réaction de Suzuki-Miyaura est le processus de couplage croisé le plus utilisé au niveau industriel. L'intérêt de développer des précurseurs catalytiques moins chers mais tout aussi performants que ceux utilisés est donc grand. De manière générale, les charges catalytiques classiquement utilisées pour des catalyseurs au nickel sont d'environ 3 mol%. [32-34] L'étude sur le couplage de Negishi a montré que notre système « (dcp)Ni » permettait de n'utiliser que 0,2 mol% de complexe. Il a ainsi été testé dans le cadre de la réaction de Suzuki-Miyaura.

I.5.1. Optimisation des conditions expérimentales

Dans un premier temps, les conditions mises en œuvre pour ce couplage croisé ont été optimisées sur une réaction modèle entre le *p*-chlorotoluène et l'acide phénylboronique en présence de 3 mol% de pré-catalyseur [(dcp)Ni(η^2 -toluène)] **II.3** dans le THF. Les résultats sont recensés dans le *Tableau II-4*.

Tableau II-4 : Résultats de l'optimisation des conditions expérimentales



Entrée	n base	T (°C)	t (h)	Rendement (%) ^a
1	3 K ₂ CO ₃	25	17	18
2	3 K ₂ CO ₃	25	39	22
3	3 K ₂ CO ₃	60	24	44
4	3 K ₂ CO ₃	60	87	73
5	1,2 K ₂ CO ₃	60	24	30
6	3 Cs ₂ CO ₃	60	24	5
7	1,2 Cs ₂ CO ₃	60	24	2
8	3 <i>t</i> BuOK	60	24	11
9	3 K ₃ PO ₄	60	24	>99
10	1,2 K ₃ PO ₄	60	24	41
11^b	3 K ₃ PO ₄	80	4	55

Conditions de réaction : 4-CH₃-PhCl (1 mmol, 1 équiv.), PhB(OH)₂ (1,2 mmol, 1,2 équiv.), base (n mmol, n équiv.), cat. **II.3**, THF (2 mL), 25 °C ou 60 °C. a : rendement GC obtenu en utilisant le décane comme standard interne. b : [(dcp)Ni(η²-naphthalène)] comme catalyseur (3 mol%), 1,4-dioxane comme solvant.

Différentes bases et températures ont été évaluées. Pour commencer, la base la plus fréquemment utilisée, le carbonate de potassium (K₂CO₃) a été testé. Ainsi, on peut voir que si les rendements obtenus ne sont pas très bons à 25 °C (**entrée 1 et 2**), ils augmentent de manière significative lorsque la réaction est conduite à 60 °C (**entrée 3 et 4**). Du fait de la faible solubilité des sels utilisés, un excès est très souvent utilisé en catalyse. Ceci est en adéquation avec les résultats observés puisque si 1,2 équivalents de K₂CO₃ sont utilisés, seuls 30 % du produit de couplage sont obtenus après 24h à 60 °C (**entrée 5**). L'utilisation d'un autre cation permettant généralement une meilleure solubilité du sel de carbonate dans le THF n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats (**entrée 6 et 7**). Si le *t*-butoxide de potassium n'a pas montré des résultats prometteurs (**entrée 8**), l'utilisation de phosphate de potassium tribasique a permis d'obtenir les meilleurs rendements de produits de couplage, même si 3 équivalents restent nécessaires (**entrée**

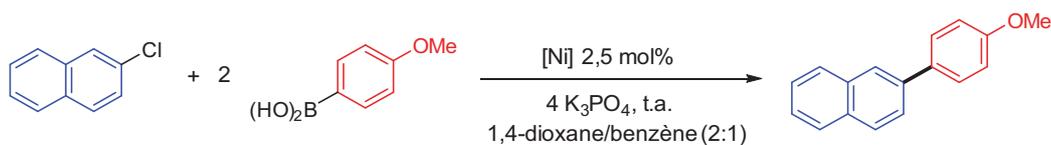
9 et 10). Dans le but de réduire les temps de réaction, la manipulation peut également être conduite dans le 1,4-dioxane à 80 °C avec un bon rendement (**entrée 11**).

Si de meilleurs systèmes (0,5 mol% de pré-catalyseur) ont pu être mis au point récemment, notamment par Hartwig *et al.* [2] et Han *et al.*, [5] les mécanismes mis en jeu n'ont que très peu été étudiés.

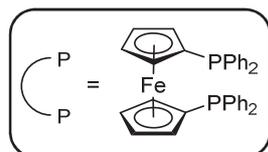
I.5.2. Etude mécanistique préliminaire

I.5.2.1. Précédents

A notre connaissance, seules deux études mécanistiques portant sur le couplage croisé entre un chloroarène et un acide boronique supporté par un catalyseur au nickel ont ainsi été rapportées. La première concerne une réaction stœchiométrique rapportée par Hartwig *et al.* sur le système [(dppf)Ni(cinnamyl)(Cl)] (*cf.* I.3.2.). [2] La seconde est apparue alors que nous avions déjà commencé notre étude et porte sur différents systèmes également supportés par le ligand dppf et a été développée par Hazari *et al.* (**Schéma II-31**). [1] Ces derniers ont notamment observé la formation d'une espèce de nickel(I) au cours de la catalyse, même lorsque le pré-catalyseur utilisé était un complexe de nickel(0) ou de nickel(II) (entre 62 et 99% après 1h30 de réaction à 80 °C). Toutefois, si ces résultats tendent à montrer qu'un complexe de nickel(I) est l'espèce catalytiquement active, certaines observations ne nous paraissent pas cohérentes. Si on regarde par exemple le pré-catalyseur [dppfNi⁰], si la réaction est terminée après 4 heures à température ambiante (rendement RMN >99 %), seuls 12 % et 22 % d'une espèce de nickel(I) [Ni^I] sont respectivement formés après 2 heures et 4 heures de réaction (**entrée 1**). De plus, après deux heures de réaction, le complexe [Ni^{II}] montre clairement une meilleure capacité à promouvoir la réaction de couplage que le complexe [Ni^I], alors que seuls 35 % du complexe de nickel(I) sont formés (**comparer entrées 2 et 3**). Lorsque le complexe de nickel(I) [Ni^I] est utilisé comme pré-catalyseur, la réaction nécessite trois fois plus de temps pour être complète (**entrée 3**).



Entrée	Nom	$[\text{Ni}]$	t (h)	conv. (%) ^a	Ni(I) ^b (%)
1	$[\text{dppfNi}^0]$		2	85	12
			4	99	22
2	$[\text{otolNi}^{\text{II}}]$		2	57	35
			4	99	44
3	$[\text{ClNi}^{\text{I}}]$		2	5	99
			12	99	94



Conditions de réaction : ArCl (0,2 mmol, 1 équiv.), Ar'B(OH)₂ (0,4 mmol, 2 équiv.), K₃PO₄ (0,8 mmol, 4 équiv.), cat. $[\text{Ni}]$ (2,5 mol%), 340 μL 1,4-dioxane, 160 μL benzène. a : rendement GC obtenu en utilisant le naphthalène comme standard interne. b : rendement obtenu par RMN ¹H paramagnétique en utilisant un capillaire de $[\text{Cp}_2\text{Co}]$ comme standard externe.

Schéma II-31 : Systèmes étudiés par Hazari *et al.*

Des réactions stœchiométriques ont été conduites dans le même temps afin de mieux appréhender la formation de l'espèce de nickel(I) (**Schéma II-32**). La première manipulation a permis de mettre en évidence un résultat préalablement décrit par Kochi *et al.* avec des monophosphines.^[35] Ainsi, la réaction entre le complexe de nickel(0) $[\text{C}_2\text{H}_4\text{Ni}^0]$ et le 2-chloronaphtalène a conduit à la formation du complexe de nickel(I) $[\text{ClNi}^{\text{I}}]$ et du produit d'homocouplage 2,2'-binaphtyle (**Schéma II-32**, éq. (5)). Puis, la réaction entre le complexe de nickel(II) $[\text{otolNi}^{\text{II}}]$ et l'acide 4-méthoxyboronique en présence de K₃PO₄ a conduit à la formation de 50 % de $[\text{ClNi}^{\text{I}}]$ et à 42 % du produit d'hétérocouplage (le restant de produits formés correspondant à des produits de décomposition) (**Schéma II-32**, éq. (6)). Il semble qu'initialement, 50 % de $[\text{otolNi}^{\text{II}}]$ permettent de former le produit d'hétérocouplage et un complexe de nickel(0). Ce dernier peut alors médiamuter avec les 50 % de $[\text{otolNi}^{\text{II}}]$ restants pour donner le complexe de nickel(I) $[\text{ClNi}^{\text{I}}]$. Cette méthodologie a par ailleurs été utilisée pour synthétiser ce complexe de nickel(I), expliquant ainsi la possibilité de l'obtenir au cours des catalyses. Enfin, la réaction stœchiométrique de couplage supportée par le complexe $[\text{ClNi}^{\text{I}}]$ permet de former le produit de couplage avec un très bon

rendement et de reformer le complexe de nickel(I) initial, démontrant ainsi sa capacité à promouvoir une réaction de couplage croisé. (**Schéma II-32**, éq. (7)).

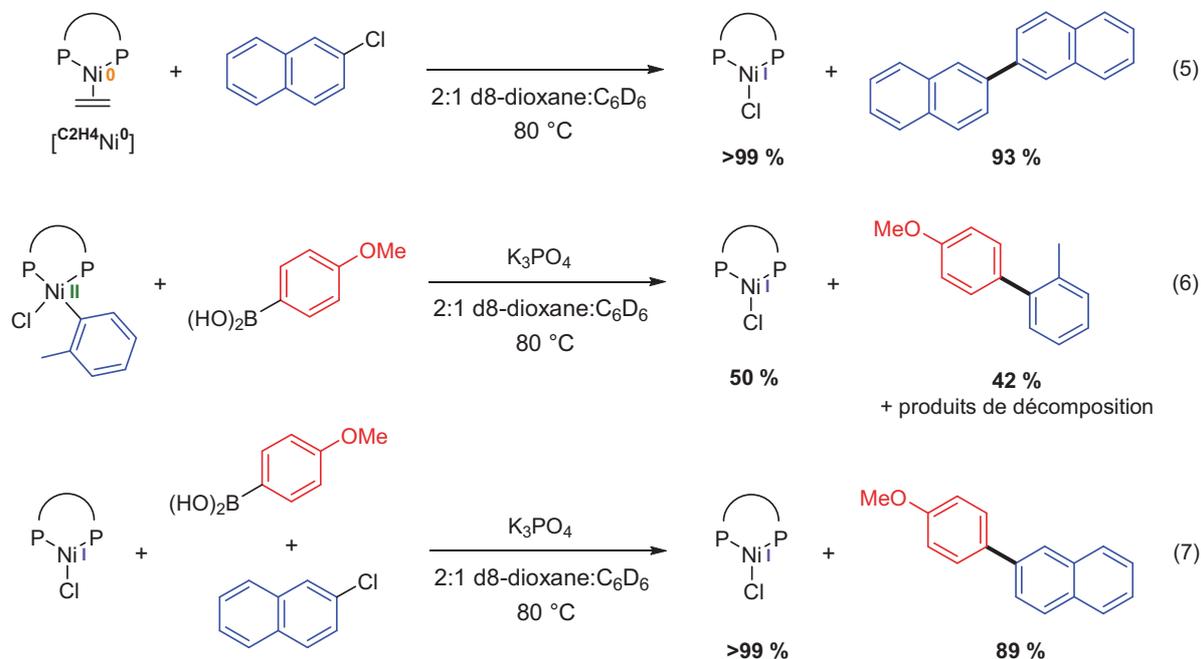


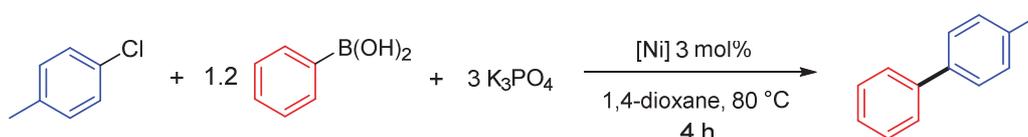
Schéma II-32 : Réactions stœchiométriques effectuées sur le système « (dppf)Ni » par Hazari et al.

L'ensemble de ces résultats montrent ainsi la formation d'un complexe de nickel(I) au cours de la catalyse. Selon nous, ils démontrent surtout que les complexes de nickel(0) ou de nickel(II) sont les espèces réellement actives en catalyse et que le complexe de nickel(I) formé est potentiellement un produit de dégradation. C'est pourquoi nous avons désiré comparer notre système « (dcpp)Ni » au système « (dppf)Ni ».

I.5.2.2. Etude catalytique à partir de différents précurseurs métalliques

Dans un premier temps, différents précurseurs ont été testés en catalyse sur la réaction modèle choisie précédemment (**Schéma II-33**). De manière générale, un équivalent de *p*-chlorotoluène, 1,2 équivalents d'acide phénylboronique et 3 équivalents de K_3PO_4 sont mis en présence avec le pré-catalyseur sélectionné (3 mol%) dans 2 mL de 1,4-dioxane. La réaction est alors chauffée à 80 °C pendant 4 heures et le rendement est obtenu par l'analyse d'un échantillon en GC en utilisant le décane comme standard interne. À partir des complexes de nickel(0) **II.9** et

II.5, de bons rendements sont obtenus (*entrée 1 et 2*). Les conditions expérimentales décrites par Hazari *et al.* ont été testées en association avec le complexe **II.9**, mais n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs rendements (*entrée 6*). Cela démontre que l'utilisation d'un excès d'acide boronique ou de base est inefficace sur le système « (dcpp)Ni ». Le rendement obtenu est même meilleur lorsque le ligand stabilisant PPh₃ est présent, ce qui pourrait montrer une assistance de ce ligand dans le processus (*entrée 2*). Si le complexe de nickel(I) **II.13** est utilisé comme pré-catalyseur, un rendement modéré de 41 % est obtenu (*entrée 3*). Le résultat le plus surprenant est que le complexe de nickel(II) [(dcpp)Ni(Ph)(Cl)], **II.5**, est quasiment inopérant en catalyse puisque seuls 7 % de produit de couplage sont obtenus.



Entrée	[Ni]	Complexe	Rendement (%) ^a
1	[(dcpp)Ni(η ² -naphthalène)]	II.9	55
2	[(dcpp)Ni(PPh ₃)]	II.5	82
3	[(dcpp)Ni(μ-Cl) ₂ Ni(dcpp)]	II.13	41
4	[(dcpp)Ni(Ph)(Cl)]	II.11	7
5 ^b	[(dcpp)Ni(η ² -naphthalène)]	II.9	50
6 ^{b,c}	[(dcpp)Ni(η ² -naphthalène)]	II.9	48

Conditions de réaction : 4-CH₃-PhCl (1 mmol, 1 équiv.), PhB(OH)₂ (1,2 mmol, 1,2 équiv.), K₃PO₄ (3 mmol, 3 équiv.), cat. [Ni] (3 mol%), 1,4-dioxane (2 mL), 80 °C. a : rendement GC obtenu en utilisant le décane comme standard interne. b : PhB(OH)₂ (2 mmol, 2 équiv.), K₃PO₄ (4 mmol, 4 équiv.). c : 1,4-dioxane/C₆D₆ utilisés comme solvant (1300 μL/700 μL).

Schéma II-33 : Résultats catalytiques obtenus pour différents pré-catalyseurs

Ces tests confirment clairement que les complexes de nickel(0) sont de bons candidats en tant que pré-catalyseurs et que le complexe de nickel(I) peut également être utilisé comme tel avec des rendements modérés. Plus surprenant, l'intermédiaire réactionnel **II.11**, observé au cours du couplage croisé de Negishi, est très inefficace en catalyse. Ces résultats montrent donc que le mécanisme mis en jeu pour cette réaction de Suzuki-Miyaura ne suit pas l'ordre des étapes élémentaires classiquement observés pour une catalyse de type Ni(0)/Ni(II). Nous nous sommes alors intéressés à des réactions stœchiométriques pour mieux appréhender la réactivité observée.

I.5.2.3. Réactions stœchiométriques : études préliminaires

Des réactions stœchiométriques ont par la suite été conduites dans le but d'évaluer le mécanisme mis en jeu lors de la réaction de Suzuki-Miyaura. Tout d'abord, il est important de rappeler que contrairement à ce que Kochi *et al.* ou Hazari *et al.* ont pu rapporter, la réaction entre le fragment « (dcpp)Ni » et un excès de chlorobenzène ne donne lieu à aucune autre réaction qu'à l'addition oxydante sur le centre métallique pour former le complexe de nickel(II) correspondant (**Schéma II-24**, eq. (1)).

Dans un deuxième temps, la version stœchiométrique du couplage croisé entre le *p*-chlorotoluène et l'acide phénylboronique supportée par le complexe [(dcpp)Ni(η^2 -naphtalène)], **II.9**, a été conduite dans le THF à 60 °C. Cette réaction confirme les résultats catalytiques puisque aucun produit de couplage n'est obtenu et que seuls les signaux caractéristiques du produit d'addition oxydante correspondant, **II.12**, sont observés en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (**Schéma II-34**).

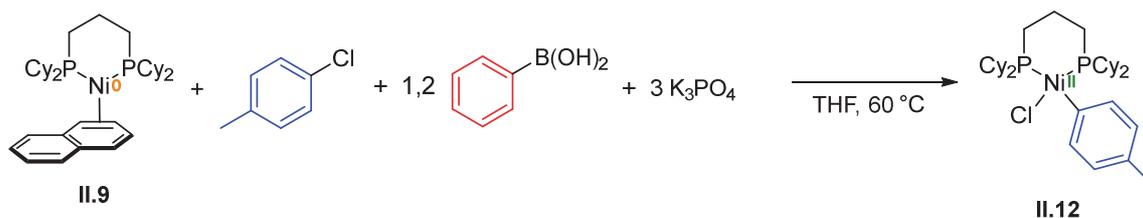


Schéma II-34 : Réaction de couplage stœchiométrique supportée par le complexe **II.9**

Partant de ces deux observations, les réactions entre un des différents précurseurs métalliques, un acide boronique et une base ont été réalisées. Ainsi, le complexe de nickel(I) [(dcpp)Ni(μ -Cl) $_2$ Ni(dcpp)], **II.13**, a été mis en réaction avec un léger excès d'acide 4-fluorophénylboronique et de fluorure de potassium dans le THF (**Schéma II-35**). La réaction a alors été suivie par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ et ^{19}F . En RMN du phosphore, différents signaux ont pu être observés entre 8 et 35 ppm, mais aucun ne correspond à un complexe déjà connu. Néanmoins, cela signifie que des espèces diamagnétiques de nickel(0) ou de nickel(II) sont formées au cours de cette réaction. Si à température ambiante, aucune réaction flagrante n'a pu être observée par RMN du fluor, un nouveau multiplet élargi commence à apparaître à -111,6 ppm. Cette espèce correspond au produit de protodéborylation, le fluorobenzène. Si la réaction est chauffée plus longtemps, deux signaux élargis apparaissent à -115,1 ppm et -115,2 ppm. Cette espèce peut correspondre au produit d'homocouplage qui est le 4,4'-difluorobiphényle et une hypothèse est qu'une partie de ce produit est coordonnée à un complexe de nickel(0) formé *in situ*, d'où

l'observation de deux signaux différents. À noter que le blanc de cette réaction a également été réalisé et qu'aucune réaction n'a été observée.

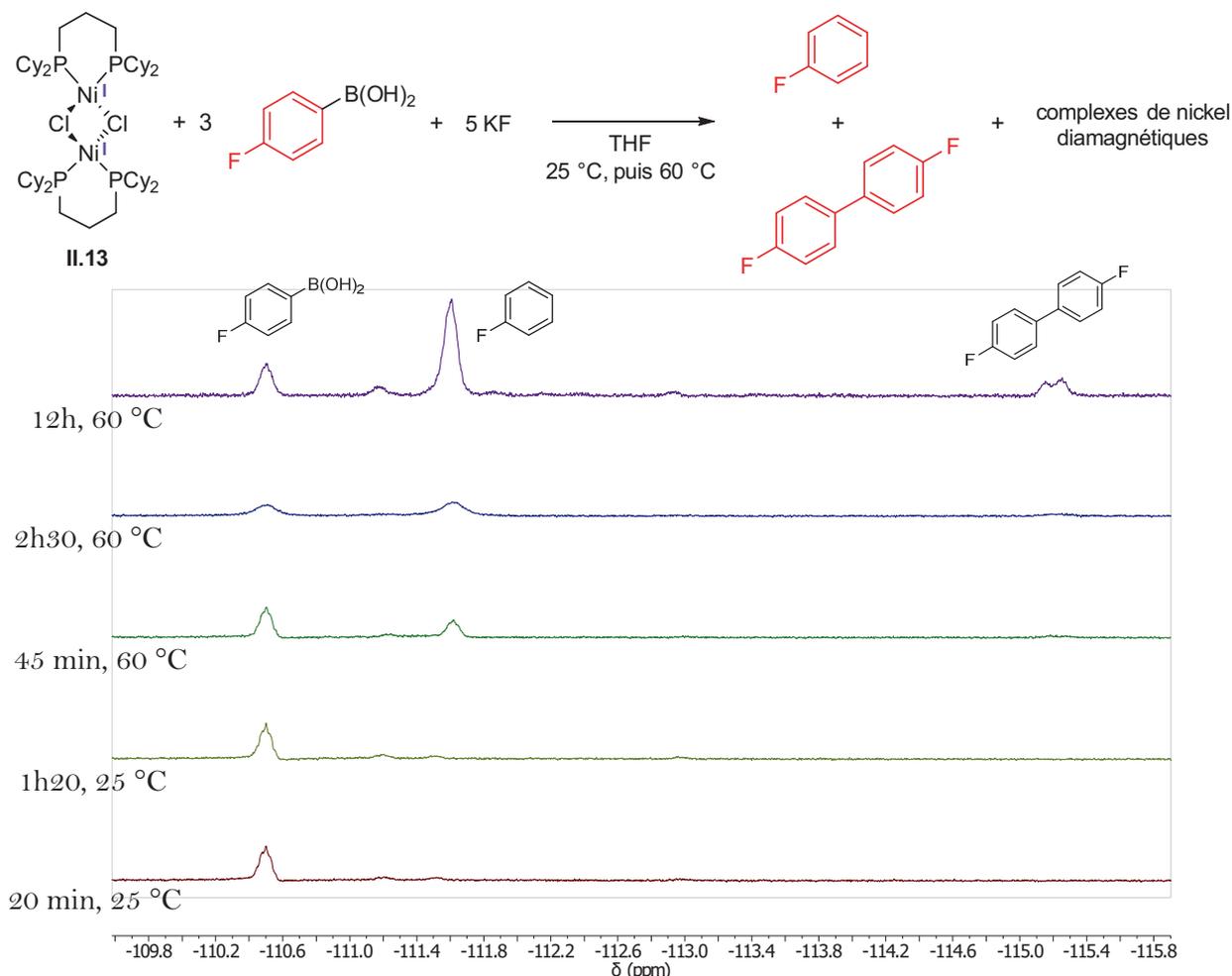


Schéma II-35 : Réaction de protodéborylation à partir du complexe **II.13** observée par RMN ^{19}F

A l'inverse de ce que Hazari *et al.* avaient observé avec le fragment « (dppf)Ni », ce suivi réactionnel permet d'une part de montrer qu'il est possible de former des espèces de nickel(0) et/ou de nickel(II) à partir du complexe de nickel(I) **II.13**. D'autre part, une réaction de protodéborylation a lieu lorsque ce précurseur est mis en réaction avec un acide boronique en présence d'une base.

Une réaction similaire a par la suite été réalisée en utilisant le complexe de nickel(II) [(dcp)Ni(Ph)(Cl)], **II.11**, comme précurseur métallique (**Schéma II-36**). Ainsi, s'il est mis en réaction avec l'acide 4-fluorophénylboronique et K_3PO_4 dans le THF, on peut d'une part observer la diminution des deux doublets caractéristiques du complexe **II.11** (*vs.* un capillaire d'une

solution de PPh_3 comme standard externe). En revanche, aucune nouvelle espèce diamagnétique n'est formée, ce qui laisse imaginer la possible formation d'espèces paramagnétiques. En RMN du phosphore, les espèces observées précédemment sont également formées ici. À noter que dans le cas présent, la réaction est bien plus rapide puisque déjà après 30 minutes à température ambiante, le produit de protodéborylation est observé et qu'après seulement une heure à $60\text{ }^\circ\text{C}$, une large quantité du produit d'homocouplage est formée.

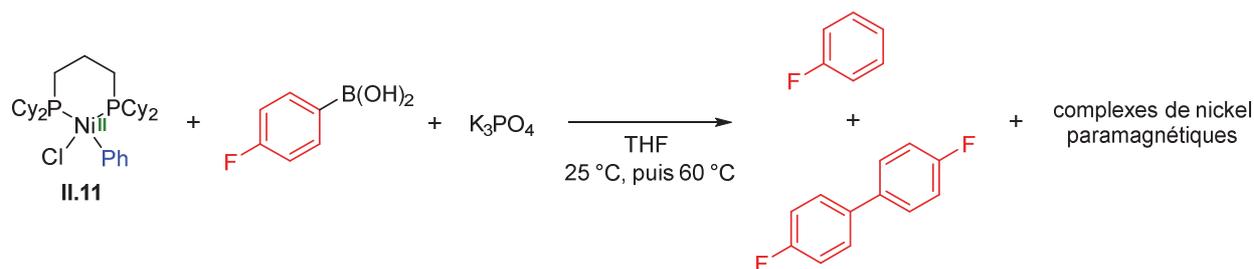


Schéma II-36 : Réaction de protodéborylation à partir du complexe de nickel (II) **II.11**

Différentes réactions ont été finalement été testées à partir du complexe de nickel(0), **II.9**. Pour commencer, aucune réactivité n'est observée lorsque ce complexe est mis en solution dans le THF avec l'acide 4-fluorophénylboronique ou avec la base K_3PO_4 seuls. En revanche, lorsque les trois composés (1 équivalent du complexe **II.9**, 2 équivalents de l'acide 4-fluorophénylboronique et 2 équivalents de K_3PO_4) sont mis en présence dans le THF à température ambiante, un changement de couleur s'opère rapidement et la solution passe d'une couleur jaune caractéristique du complexe **II.9** à une couleur orange-rouge (**Schéma II-37**). En RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ce changement se traduit par la formation d'une nouvelle espèce **II.15** caractérisée par un singulet à 17,5 ppm (*vs.* un capillaire d'une solution de PPh_3 dont le déplacement chimique est fixé à -5 ppm comme standard externe). Son rendement RMN est d'environ 95 %. Un autre singulet très minoritaire (<5 %) apparaît également à 27,9 ppm. En RMN ^{19}F , on observe que la totalité de l'acide boronique a été consommée. Si plusieurs espèces sont formées au cours de cette réaction et qu'il est difficile de les identifier, l'un des multiplets observé à -111,8 ppm semble correspondre au produit de protodéborylation. De fait, lorsque la réaction est effectuée avec un équivalent d'acide boronique et un équivalent de base par rapport au complexe **II.9**, la réaction n'est pas totale, même en chauffant à $60\text{ }^\circ\text{C}$.

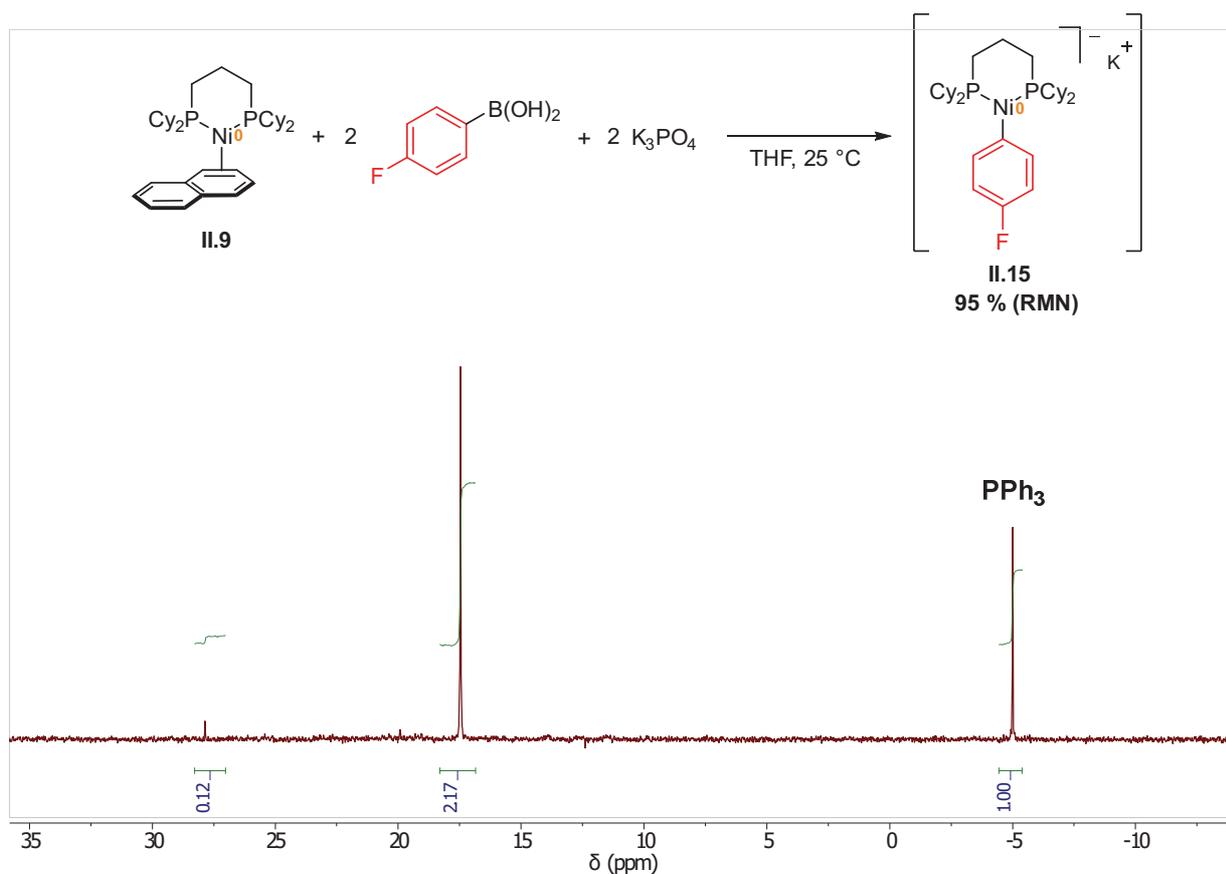


Schéma II-37 : Synthèse de l'espèce II.15

Si à l'espèce **II.15**, formée *in situ*, sont ajoutés deux équivalents de *p*-chlorobenzotrifluoride et que le milieu réactionnel est chauffé à 60 °C, alors un nouveau produit apparaît en RMN du fluor (**Schéma II-38**). Ce produit est caractérisé par un singulet à -64,5 ppm et un multiplet à -117,2 ppm. Ces déplacements chimiques sont caractéristiques du (4'-fluorophényl)benzotrifluoride, produit d'hétérocouplage qui a de plus pu être détecté par l'analyse d'un échantillon en GC-MS. Si aucun standard interne fluoré n'a été utilisé pour quantifier ce produit organique, il est toutefois important de noter que seule une conversion RMN de 11 % a été obtenue.

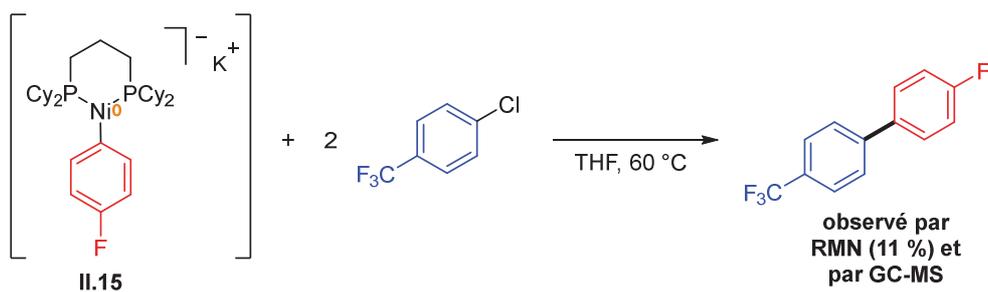


Schéma II-38 : Réactivité entre le complexe **II.15** et un chloroarène

Le signal observé par spectroscopie RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ indique donc la formation d'un complexe diamagnétique où les deux atomes de phosphore sont équivalents. De plus, mis en présence avec un chloroarène, ce complexe permet de former le produit d'hétérocouplage entre l'acide boronique et le chloroarène. Une hypothèse probable est la formation d'un complexe anionique de nickel(0) $[(\text{dcp})\text{Ni}(4\text{-F-Ph})]^-$, **II.15** (**Schéma II-38**). Une réaction d'addition oxydante pourrait alors avoir lieu sur ce nouveau complexe de nickel(0) pour former un complexe de nickel(II) portant deux groupements aryles et capable de promouvoir l'étape d'élimination réductrice pour donner le produit d'hétérocouplage. Par le passé, seule une espèce anionique de nickel(0) a été isolée et caractérisée par Jonas *et al.* grâce à l'utilisation de ligands éthylène, fortement π -accepteur. ^[36] Plus récemment, Martin *et al.* ont également proposé la formation d'un complexe silyl nickel(0)-ate similaire dans le cadre d'une réaction de silylation de noyaux aromatiques. ^[37]

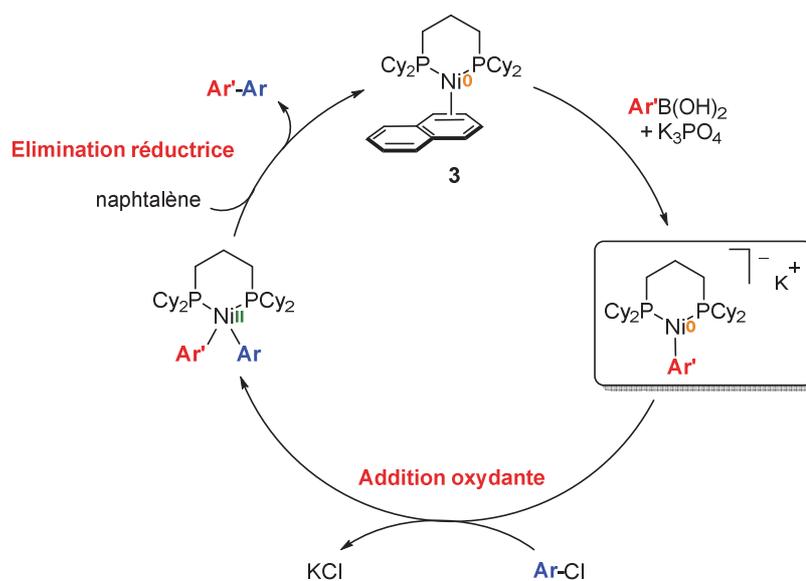


Schéma II-38 : Proposition mécanistique pour la formation du produit d'hétérocouplage

Des essais de cristallisation n'ont pour l'heure pas permis de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse. En outre, des études spectroscopiques complémentaires devront être réalisées pour apporter plus d'informations sur ce complexe **II.15**.

I.5.2.4. Etude de l'impact électronique des deux substituants

Deux réactions catalytiques ont été réalisées afin de commencer à évaluer l'impact électronique des substituants des deux partenaires.

La version catalytique de la réaction de couplage ayant permis la formation de (4'-fluorophényl)benzotrifluoride a été conduite (**Schéma II-39**). Pour ce faire, un équivalent de *p*-chlorobenzotrifluoride, 1,2 équivalents d'acide 4-fluorophénylboronique et 3 équivalents de K_3PO_4 sont mis en présence du complexe **II.9** (3 mol%) dans le 1,4-dioxane. Visuellement, la réaction passe très rapidement, déjà à température ambiante, d'une couleur jaune foncée à une couleur jaune claire. Cette couleur est plus caractéristique du produit d'addition oxydante, **II.10**, que du nouveau complexe **II.15** correspondant à la réaction entre le complexe initial **II.9** et l'acide boronique. Toutefois, la réaction est chauffée à 80 °C pour 4 heures. L'analyse par RMN ^{19}F n'a pas permis de détecter la formation de plus de 4 % de produit de couplage. Le spectre RMN $^{31}P\{^1H\}$ montre uniquement les deux doublets caractéristiques du produit d'addition oxydante **II.10** (2 doublets à 5,9 et 19,3 ppm, $^2J_{P,P} = 53,0$ Hz), inactif en catalyse. Le système « (dcpp)Ni » ne permet donc pas d'utiliser comme agent de couplage un chloroarène dont la liaison C-Cl est trop activée tel que le *p*-chlorobenzotrifluoride.

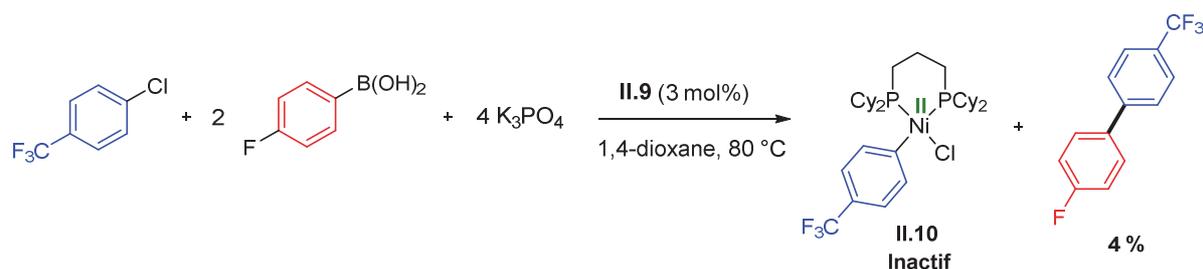


Schéma II-39 : Réaction catalytique entre un acide boronique appauvri et un chloroarène enrichi

Sachant que la réaction entre un acide boronique peu activé et le complexe **II.9** conduit rapidement à la formation d'une nouvelle espèce (**Schéma II-40**), la réaction de couplage entre un acide boronique dont la liaison C-B est fortement désactivée et un chloroarène, dont la liaison C-

Cl est fortement enrichie en électrons, a été réalisée. Ces conditions sont généralement les moins favorables pour effectuer le couplage de Suzuki-Miyaura. Pour ce faire, un équivalent de 4-chloroanisole, 2 équivalents d'acide (3,5-bis(trifluorométhyl))phénylboronique et 4 équivalents de K_3PO_4 sont mis en présence du complexe **II.9** (3 mol%) dans le 1,4-dioxane. La réaction est chauffée à 80 °C pour 4 heures. L'utilisation de 1-fluoroheptane comme standard interne permet de quantifier le produit d'hétérocouplage formé par RMN ^{19}F . Il apparaît ainsi que 99 % de 4-(3',5'-bis(trifluorométhyl)phényl)anisole ont été formés au cours de cette réaction.

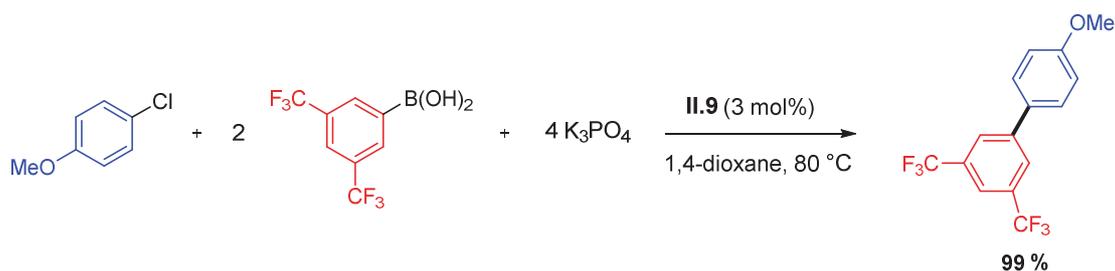


Schéma II-40 : Réaction catalytique entre un acide boronique et un chloroarène désactivés

En résumé, ces résultats préliminaires tendent à dire que le fragment « (dcp)Ni » est un système permettant d'effectuer le couplage de manière efficace entre un partenaire dont la liaison C–Cl est enrichie en électrons et un partenaire dont la liaison C–B est appauvrie en électrons.

I.6. Conclusions et perspectives

En conclusion, la réduction d'un complexe de nickel(II) portant le ligand fortement électro-donneur dcpp a permis de synthétiser des complexes de nickel(0) insaturés. Ce ligand a ainsi montré sa capacité à stabiliser des complexes hautement réactifs et pourtant isolables. Des études expérimentales et théoriques ont permis de mieux appréhender la réactivité de ces différents complexes et de cibler les meilleurs pré-catalyseurs possibles.

Dans un second temps, le complexe $[(dcpp)Ni(\eta^2\text{-toluène})]$ a montré qu'il pouvait être utilisé en tant que pré-catalyseur très efficace pour la réaction de couplage croisé de Negishi. Des chloroarènes enrichis ou appauvris peuvent ainsi être couplés à un chlorure d'arylzincique enrichi ou neutre avec d'excellents rendements, même avec de faibles charges catalytiques (0,2 mol%) et dans des conditions douces (60 °C). La mise en place de réactions stœchiométriques et catalytiques a permis de démontrer l'implication d'espèces de nickel(0) et de nickel(II) dans le mécanisme réactionnel. Ces observations ont pu être confirmées par une étude théorique complète supportée par des calculs DFT. Ainsi, le ligand bidente dcpp est la clé pour passer exclusivement par un mécanisme de type Ni(0)/Ni(II).

Finalement, ce fragment « (dcpp)Ni » a également démontré qu'il pouvait être un catalyseur efficace pour la réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura. En revanche, et de manière très surprenante, il est très vite apparu que le mécanisme mis en jeu était différent de celui observé pour la réaction de Negishi. En effet, l'intermédiaire réactionnel supposé $[(dcpp)Ni(Ph)(Cl)]$ est complètement inactif en catalyse. Deux informations importantes ont été obtenues suite aux études mécanistiques préliminaires conduites. D'une part, une réaction de protodéborylation de l'acide boronique en présence d'un complexe de nickel, quel que soit son degré d'oxydation, a pu être mis en évidence. D'autre part, la réaction entre le complexe de nickel(0) $[(dcpp)Ni(\eta^2\text{-naphtalène})]$ et un acide boronique a conduit à la formation d'un complexe de nickel diamagnétique. L'hypothèse la plus probable est la formation d'un complexe anionique de type $[(dcpp)Ni(Ar)]^-$. Une réaction d'addition oxydante peut être effectuée sur ce complexe permettant la formation du produit d'hétérocouplage. L'étude sur l'impact électronique des groupements présents sur le chloroarène ou sur l'acide boronique a par ailleurs été menée. Elle a permis de révéler que le fragment « (dcpp)Ni » permettra d'effectuer des couplages considérés difficiles, *i.e.* des acides boroniques fortement désactivés, portant des groupements fortement

électro-attracteurs, à des chloroarènes également désactivés, portant des groupement fortement donneurs.

Si tous ces résultats démontrent l'intérêt d'avoir développé ce fragment « (dcp)Ni », de nombreuses études restent à compléter. Dans un premier temps, des études spectroscopiques plus poussées sont à effectuer sur le complexe $[(dcp)Ni(\eta^2\text{-naphtalène})]$ afin de complètement élucider les équilibres mis en jeu au sein de celui-ci. Il serait également possible de synthétiser d'autres complexes de nickel(0) pour en étudier leur propriété. L'utilisation du 1,4-bis(triméthylsilyl)-1,4-dihydropyrazine développé par Ibqal *et al.* pourrait ainsi permettre d'obtenir un complexe de nickel(0) sans formation de sels. ^[38] En effet, Mashima *et al.* ont récemment rapporté son utilisation en tant que réducteur organique pour la réduction de complexes de titane. ^[39] Si pour la réaction de Negishi, il est clair que le mécanisme mis en jeu passe par un cycle Ni(0)/Ni(II) avec les étapes élémentaires telles que classiquement observées avec des complexes de palladium, ce mécanisme n'est finalement pas transposable à la réaction de Suzuki-Miyaura. De nombreux efforts sont ainsi à apporter pour confirmer l'hypothèse de formation du complexe **II.15** de type $[(dcp)Ni(Ar)]^-$, qu'il s'agisse de la cristallisation de cette espèce, ou plus simplement d'études spectroscopiques permettant son identification. Afin de stabiliser cette espèce, il est par exemple envisagé d'utiliser des groupements fortement électro-attracteurs sur l'acide boronique, ou encore d'insérer un ligand supplémentaire au centre métallique (tels que éthylène ou PPh₃). Une fois le mécanisme mieux appréhendé, les réactions catalytiques déjà réalisées nécessiteront d'être approfondies et une large gamme de substrats différents devra être testée.

Références bibliographiques

- [1] L. M. Guard, M. Mohadjer Beromi, G. W. Brudvig, N. Hazari, D. J. Vinyard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13352–13356.
- [2] S. Ge, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12837–12841.
- [3] S. Ge, R. A. Green, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1617–1627.
- [4] R. A. Green, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3768–3772.
- [5] Y.-L. Zhao, Y. Li, S.-M. Li, Y.-G. Zhou, F.-Y. Sun, L.-X. Gao, F.-S. Han, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1543–1550.
- [6] M. Demange, PhD Thesis, Ecole Polytechnique, **2011**.
- [7] K. Issleib, D. Müller, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 3175–3182.
- [8] I. Bach, K.-R. Pörschke, R. Goddard, C. Kopiske, C. Krüger, A. Rufinska, K. Seevogel, *Organometallics* **1996**, *15*, 4959–4966.
- [9] P. Mastrorilli, G. Moro, C. F. Nobile, L. Mario, *Inorganica Chim. Acta* **1992**, *192*, 183–187.
- [10] L. Barnett, Bobby, C. Krieger, Y. Bay, R. H. Summerville, R. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3900–3909.
- [11] D. J. Mindiola, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9976–9977.
- [12] N. Huang, D. Pasto, *Organometallics* **1985**, *4*, 1386–1395.
- [13] T. Schaub, U. Radius, *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 5024–30.
- [14] E. Nicolas, A. Ohleier, F. D'Accriscio, A.-F. Pécharman, M. Demange, P. Ribagnac, J. Ballester, C. Gosmini, N. Mézailles, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 7690–7694.
- [15] A. Gavryushin, C. Kofink, G. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4871–4874.
- [16] R. Gerber, C. M. Frech, *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 11893–11904.

- [17] V. B. Phapale, D. J. Cárdenas, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598–1607.
- [18] N. D. Schley, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16558–16593.
- [19] T. T. Tsou, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6319–6332.
- [20] K. Matsubara, H. Yamamoto, S. Miyazaki, T. Inatomi, K. Nonaka, Y. Koga, Y. Yamada, L. F. Veiros, K. Kirchner, *Organometallics* **2017**, *36*, 255–265.
- [21] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, et al., *Gaussian 09, Revision D.01*, Wallingford CT, **2009**.
- [22] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [23] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* **1992**, *46*, 12947–12954.
- [24] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.
- [25] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–305.
- [26] G. Scalmani, M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.
- [27] A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, *Organometallics* **2006**, *25*, 3647.
- [28] M. García-Melchor, B. Fuentes, A. Lledós, J. A. Casares, G. Ujaque, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13519–13526.
- [29] B. Fuentes, M. García-Melchor, A. Lledós, F. Maseras, J. A. Casares, G. Ujaque, P. Espinet, *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 8596–8599.
- [30] A. B. González-Pérez, R. Álvarez, O. N. Faza, Á. R. de Lera, J. M. Aurrecoechea, *Organometallics* **2012**, *31*, 2053–2058.
- [31] J. Delpozo, D. Carrasco, M. H. Pérez-Temprano, M. García-Melchor, R. Álvarez, J. A. Casares, P. Espinet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2189–2193.
- [32] V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060–1065.
- [33] S. Saito, M. Sakai, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2993–2996.
- [34] S. Saito, S. Oh-tani, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024–8030.

- [35] T. T. Tsou, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7547–7560.
- [36] K. Jonas, K. R. Pörschke, C. Krüger, Y.-H. Tsay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 621–622.
- [37] C. Zarate, M. Nakajima, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1191–1197.
- [38] R. A. Sulzbach, A. F. M. Iqbal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 127.
- [39] T. Saito, H. Nishiyama, H. Tanahashi, K. Kawakita, H. Tsurugi, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5161–5170.

*Chapitre III - Etat de l'art sur la
formation de liaisons C-CF₃*

III.1. Intérêt pour la formation de liaisons C-R_f (R_f = F, CF₃)

Les noyaux aromatiques halogénés sont d'excellents précurseurs pour la synthèse organique, notamment pour les réactions de couplage croisé. [1,2] Mais leur intérêt ne s'arrête pas là puisqu'ils sont également présents dans des produits naturels et sont donc souvent utilisés en chimie médicinale. [3] Dans ce domaine, le plus important des halogènes est certainement le fluor du fait de ses propriétés très spécifiques. En effet, il s'agit de l'élément ayant la plus forte électronégativité ($\chi = 3,98$ sur l'échelle de Pauling) et le rayon atomique le plus petit (rayon de Van der Waals = 1,47 Å). Du fait de ces propriétés singulières, les molécules organofluorées présentent une activité biologique intéressante. [4-6] Les deux groupements contenant des atomes de fluor connus pour modifier la lipophilicité et la biodisponibilité des molécules organiques sont l'atome F lui-même, et le groupement CF₃, généralement localisés sur un noyau aromatique (*Schéma III-1*). [7]

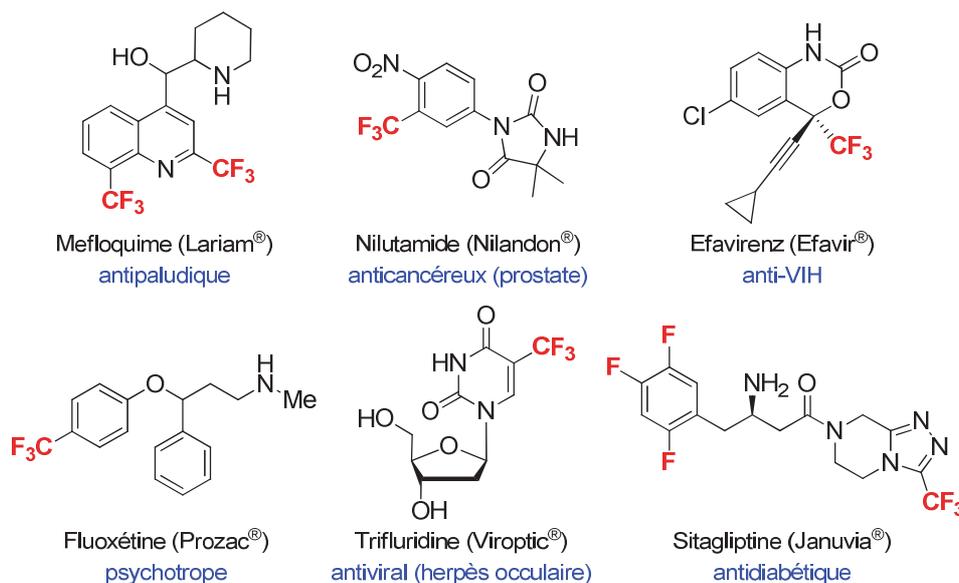


Schéma III-1 : Exemples de molécules d'intérêt pharmaceutique portant des groupements fluorés

Si l'atome de fluor est le 13^{ème} élément le plus abondant dans la croûte terrestre, seuls 21 produits biosynthétisés en contiennent. En revanche, 20 à 30 % des molécules développées par l'industrie pharmaceutique et 30 à 40 % de celles synthétisées par l'industrie agrochimique contiennent au moins un atome de fluor. Ainsi, le rôle clé des groupements fluorés, et notamment du groupement CF₃, est très bien reconnu pour ses propriétés biologiques et de nombreuses applications industrielles pour la synthèse d'espèces organofluorées ont vu le jour ces trente

dernières années. [8-10] L'un des freins au développement de nouveaux médicaments plus performants provient du fait qu'aucune méthode financièrement viable n'existe pour insérer des groupements fluorés dans une position choisie de la molécule cible. Le principal problème pour développer ces nouvelles méthodologies provient du coût élevé des ligands et des agents de trifluorométhylation mis en jeu.

Les méthodologies les plus appliquées industriellement pour l'introduction d'un atome F ou d'un groupement CF₃ sur des noyaux aromatiques sont les réactions de Swarts et de Balz-Schiemann (**Schéma III-2**). La réaction de Swarts consiste en la *per*-chloration d'un groupement méthyle d'un noyau aromatique, puis en l'échange des atomes de chlore par des atomes de fluor *via* l'utilisation d'acide fluorhydrique. Actuellement, il s'agit toujours de la méthode de choix pour l'insertion d'un groupement CF₃ sur des noyaux aromatiques. Dans la réaction de Balz-Schiemann, l'aniline est transformée en sel de diazonium par l'action de nitrite de sodium et d'acide fluoroborique. Lorsque le sel est chauffé à haute température, une substitution nucléophile aromatique se produit en libérant du diazote et un équivalent de fluorobenzène. Historiquement, il s'agit d'ailleurs de la première voie de synthèse du fluorobenzène. Entre l'utilisation de gaz hautement toxiques pour la chloration ou la fluoration (Cl₂ et HF respectivement) ou les hautes températures nécessaires aux réactions, ces méthodologies nécessitent des conditions drastiques. Cela engendre un fort manque de sélectivité, une faible tolérance aux groupements fonctionnels, de faibles rendements (de l'ordre de 20 à 40 %) et une faible économie d'atome (six équivalents de HCl sont libérés pour former un équivalent de trifluorométhylbenzène dans la réaction de Swarts). De plus, d'importantes quantités de chlorofluorocarbures (CFCs) sont libérées, contribuant à la détérioration de la couche d'ozone.

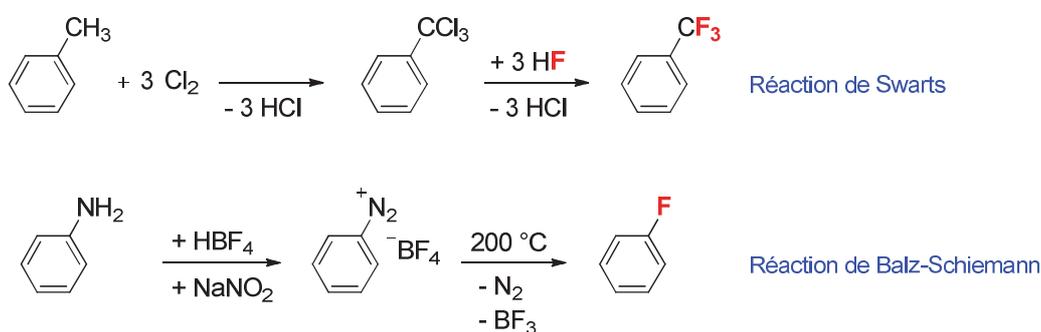
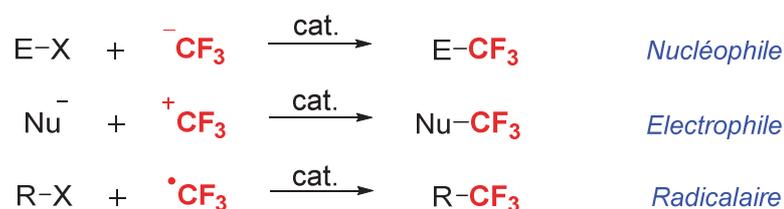


Schéma III-2 : Méthodologies utilisées par les industries pour la fluoration de noyaux aromatiques

Ainsi, il semble logique que la découverte de nouvelles méthodologies plus propres pour former des liaisons C–R_f revête un intérêt crucial pour le développement industriel de nouveaux produits pharmaceutiques et agrochimiques. Différentes voies d'accès à des produits trifluorométhylés, généralement supportées par des métaux de transition, ont ainsi été développées lors des dernières décennies (**Schéma III-3**). Le nom générique donné aux différentes réactions de trifluorométhylation classique correspond en fait au type d'agent de trifluorométhylation utilisé. La trifluorométhylation nucléophile correspond au couplage entre un partenaire électrophile et un agent de trifluorométhylation nucléophile. En ce qui concerne la trifluorométhylation électrophile, Togni *et al.* ont par exemple développé en 2007 un agent de trifluorométhylation électrophile permettant l'introduction d'un groupement CF₃ sur un partenaire nucléophile. [11,12] Dans les années 1990, un processus de trifluorométhylation radicalaire a également été développé par Langlois *et al.* via l'utilisation d'un complexe de cuivre et de triflinate de sodium. [13,14] Toutefois le passage par un mécanisme radicalaire rend la trifluorométhylation peu efficace et peu sélective. [15–19] Récemment, la trifluorométhylation dite oxydante a permis d'effectuer le couplage entre un noyau aromatique nucléophile et un agent de trifluorométhylation nucléophile supporté par un complexe organomatéllique via l'addition d'un oxydant tel que l'oxygène. [20–22]

Trifluorométhylation "classique"



Trifluorométhylation oxydante

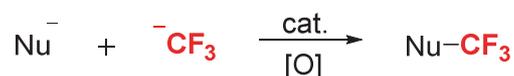


Schéma III-3 : Les différentes approches de trifluorométhylation en fonction de la nature des agents de trifluorométhylation

Pour cette introduction bibliographique sur les réactions de fluoration des noyaux aromatiques, notre choix a été de centrer ce chapitre autour des réactivités de type nucléophile et électrophile supportées par des métaux de transition et qui permettent généralement d'obtenir une meilleure sélectivité et de meilleures conversions.

III.2. Le groupement CF_3 en tant que ligand

L'une des questions majeures concerne la nature d'un groupement CF_3 . Si en chimie organique, il est connu que le groupement CF_3 est un groupement fortement électro-attracteur, qu'en est-il de ses propriétés lorsqu'il est directement lié à un centre métallique ? Dans un premier temps, le fort effet *trans* d'un ligand CF_3 a déjà été rapporté dans les années 1990 et n'est plus à démontrer. ^[23,24] Cet effet rend ainsi le ligand situé en *trans* de ce dernier plus réactif. Un analogue du catalyseur de Wilkinson, $[\text{Rh}(\text{X})(\text{PPh}_3)_3]$, portant un groupement $\text{X} = \text{CF}_3$ en lieu et place du chlore, a plus récemment été étudié par des calculs théoriques (**Schéma III-4, haut**). ^[25,26] D'une part, ces calculs ont permis de confirmer cet effet *trans* du ligand CF_3 sur les ligands PPh_3 . D'autre part, les charges atomiques naturelles des complexes portant un groupement CF_3 ou CH_3 ont été obtenues par calculs DFT. Ces calculs ont révélé que le centre métallique Rh porte une plus grande charge négative lorsque $\text{X} = \text{CF}_3$ (-0,52) que lorsque $\text{X} = \text{CH}_3$ (-0,48), et ce malgré le fait que l'atome de carbone soit de charge opposée dans les deux cas (+0,79 pour $\text{X} = \text{CF}_3$ et -0,96 pour $\text{X} = \text{CH}_3$). Cette distribution de charge ressemble fortement à l'effet β des molécules organiques fluorées. ^[27-29] En effet, lorsque des atomes d'hydrogène sont substitués par des atomes de fluor, la charge négative du carbone adjacent au groupement $\text{CF}_x\text{H}_{x-1}$ augmente. Cet effet β par donation π du fluor explique le déplacement des électrons vers le centre métallique. Des résultats similaires ont récemment été rapportés suite à la comparaison de complexes de chrome portant les mêmes ligands CF_3 ou CH_3 . ^[30] Cependant, il est à noter que la charge totale portée par le groupement CF_3 et le groupement CH_3 est quasiment la même (-0,30 et -0,29 respectivement). Grushin, Macgregor *et al.* ont de plus effectués des calculs sur différents complexes (d'or, de cuivre, de platine, de palladium ou encore de nickel) portant un ligand CF_3 ou un ligand CH_3 . ^[31] Ils se sont plus particulièrement intéressés à l'analyse NBO (Natural Bond Orbital) des modèles $[(\text{H})_3\text{Pt}(\text{X})]^{2-}$ (**Schéma III-4, bas**). Les données accumulées ont permis de montrer que l'interaction $\sigma \text{M} \leftarrow \text{CF}_3$ est plus importante que lorsque CH_3 est le ligand. De plus,

la rétro-donation π du centre métallique vers le l'orbitale σ^* ($M \rightarrow C-F(\sigma^*)$) est relativement faible et ne représente pas plus de 8 % de la donation σ du ligand vers le métal. Parallèlement, la rétro-donation π est négligeable pour l'analogue portant le ligand CH_3 . Finalement, les orbitales σ et π^* sont plus basses en énergie pour un ligand CF_3 que pour un ligand CH_3 .

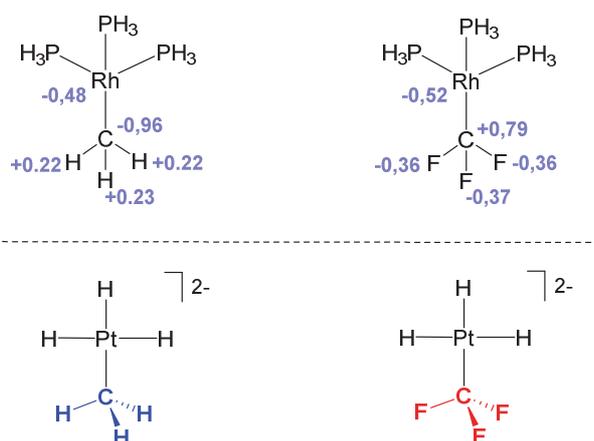


Schéma III-4 : Charges atomiques naturelles calculées par DFT sur un modèle d'un analogue du catalyseur de Wilkinson (haut) et analyses NBO des complexes $[(H_3)Pt(X)]^{2-}$ (bas)

Ces résultats démontrent finalement que le ligand CF_3 permet d'augmenter la densité électronique au centre métallique tout en stabilisant les orbitales d du métal. [32] Ceci s'explique par le caractère fortement σ -donneur du ligand CF_3 et par la rétro-donation π relativement faible du centre métallique vers le ligand. Par la suite, le ligand CF_3 a pu être utilisé d'une part pour imaginer et étudier des systèmes permettant la formation de liaisons $C-CF_3$, et d'autre part pour stabiliser des complexes de haute valence.

III.3. Couplage croisé $C-CF_3$ mettant en œuvre un complexe de type $[M-CF_3]$

III.3.1. Couplage stœchiométrique *via* l'utilisation de complexes de cuivre

Le premier exemple de polyfluoroalkylation de composés aromatiques supportée par un métal de transition date de 1965. [33,34] McLoughlin et Thrower ont découvert que la réaction

entre un iodoarène et un iodure de polyfluoroalkyle en présence d'iodure de cuivre (CuI) conduit à la formation d'un noyau aromatique fluoroalkylé (*Schéma III-5*). C'est sans aucun doute cette découverte qui a dirigé la recherche vers l'utilisation de complexes de transition comme voie alternative à la réaction de Swarts pour l'insertion d'un groupement CF₃ sur un noyau aromatique. En 1969, Kobayashi et Kumadaki ont d'ailleurs optimisé ce système pour la réaction utilisant R_f = CF₃ et ils ont ainsi pu trifluorométhyliser des noyaux aromatiques et des noyaux hétéroaromatiques. [35] Cette méthode a également été largement utilisée pour la trifluorométhylation de molécules d'intérêt biologique. [36-39]

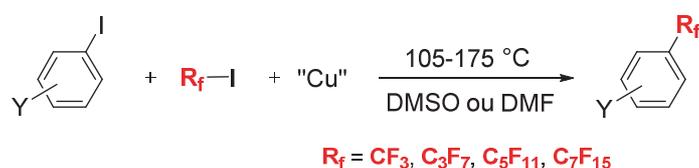


Schéma III-5 : Réaction de fluoration de noyaux aromatiques décrite par McLoughlin et Thrower

Une autre technique à avoir été développée correspond à la trifluorométhylation décarboxylante d'un halogénoarène avec du trifluoroacétate de sodium (*Schéma III-6*). Cette technique a été développée par Kondo *et al.* en 1981 et bien qu'elle nécessite des conditions de réaction drastiques, les rendements en produit de couplage obtenu sont plutôt bons. [40] Dans de telles conditions, la formation de l'anion CF₃⁻ se produit par décarboxylation du trifluoroacétate de sodium et cet anion, très réactif, réagit directement avec l'iodure de cuivre par transmétallation pour former le complexe [Cu(CF₃)]. Cette espèce active réagit avec un halogénoarène pour former le produit de trifluorométhylation.

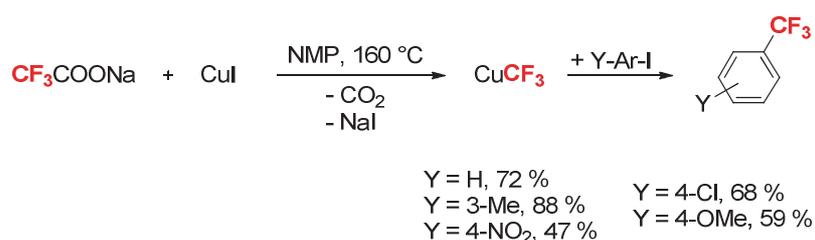


Schéma III-6 : Trifluorométhylation décarboxylante de noyaux aromatiques décrite par Kondo

Améliorée par plusieurs autres groupes pour trifluorométhyliser une plus large série de noyaux aromatiques (hétéroarènes compris), ces méthodologies ont toutes un problème commun : un excès de trifluoroacétate de sodium (10 équivalents par rapport à l'halogénoarène) est nécessaire pour que les rendements obtenus soient optimum. [41,42] Pour parer à ce problème,

Langlois *et al.* ont proposé d'utiliser le trifluoroacétate de méthyle. [43] Cependant, cette technique nécessite toujours des conditions de chauffages drastiques (180 °C) et l'emploi de 5 équivalents d'agent de trifluorométhylation et 2,5 équivalents d'une source de fluor (CsF). En 1989, Chen et Wu ont découvert que le composé FSO₂CF₂CO₂Me éliminait SO₂ et CO₂ à une température de l'ordre de 60 à 80 °C. [44] En présence de CuI dans le DMF, le précurseur [Cu(CF₃)] est ainsi plus facilement accessible pour donner lieu à la trifluorométhylation de noyaux aromatiques. Les auteurs ont même démontré que cette réaction pouvait être effectuée dans des conditions catalytiques (12 mol% de CuI sont nécessaires). De nombreuses méthodologies de synthèse de molécules d'intérêt développées à partir de cette procédure ont été rapportées depuis lors. [45-49]

Puis, c'est en 1991 qu'Urata et Fuchikami ont développé un nouveau procédé faisant appel à des silanes comme agent de trifluorométhylation (**Schéma III-7**). [50] Le système décrit par ces derniers utilise le sel d'iodure de cuivre (CuI) comme agent de couplage (1-1,5 équivalent(s)) associé pour la première fois à des *per*-fluoroalkylsilanes (CF₃SiEt₃, C₂F₅SiMe₃, et C₃F₇SiMe₃) comme source de groupement CF₃. Il s'agit d'un système intéressant de simplicité et qui permet la reformation du sel de cuivre de départ, mais qui ne reste que stœchiométrique. En effet, si la réaction entre le sel de fluor et le silane est rapide pour former l'anion CF₃⁻ et que la synthèse du complexe de cuivre(I) [Cu(CF₃)] se fait facilement, la réaction de métathèse entre ce complexe intermédiaire et un iodoarène est, elle, assez lente. Ainsi, la quantité de complexe CuI reformé n'est pas suffisante et l'anion CF₃⁻ se décompose plus vite qu'il ne peut réagir avec le complexe. De plus, une réaction secondaire d' α -fluoroélimination d'un atome de fluor du groupement CF₃ se produit donnant lieu à la formation d'un difluorocarbène de cuivre. Cette espèce hautement réactive se décompose en cuivre métallique et en d'autres sous-produits organiques. La réaction d' α -fluoroélimination est un mécanisme typique de dégradation des complexes de type [M-CF₃].

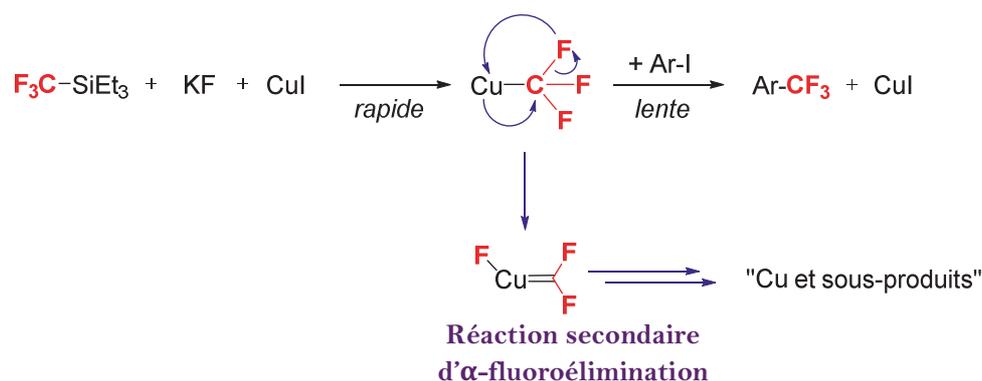


Schéma III-7 : Réaction stoechiométrique de trifluorométhylation de noyaux aromatiques décrite par Urata et Fuchikami

Si jusqu'alors le précurseur $[\text{Cu}(\text{CF}_3)]$ était formé *in situ*, l'idée a ensuite été de développer et d'isoler des complexes de type $[(\text{L})\text{Cu}(\text{CF}_3)]$ afin de stabiliser et d'isoler ces précurseurs. Vicic *et al.* ont ainsi rapporté la synthèse d'un complexe de cuivre stabilisé par des ligands NHC (**Schéma III-8**).^[51,52] Lors de la synthèse du premier complexe de cuivre(I) isolable, ils ont pu observer qu'en plus de la formation du complexe $[\text{Cu}-\text{CF}_3]$, le groupement TMS était également insérer dans la double liaison C=C de l'imidazole. Ce complexe a montré qu'une faible activité en couplage croisé avec un rendement de 33 % et la formation de TMS-F est observée au cours de la manipulation. C'est pourquoi un complexe portant un ligand plus sophistiqué et sur lequel l'insertion du groupement TMS n'est pas observée a été synthétisé. Il a démontré une meilleure capacité au couplage croisé entre un iodoarène et le réactif de Ruppert-Parkash (TMSCF_3) avec des rendements excellents supérieurs à 90 %.

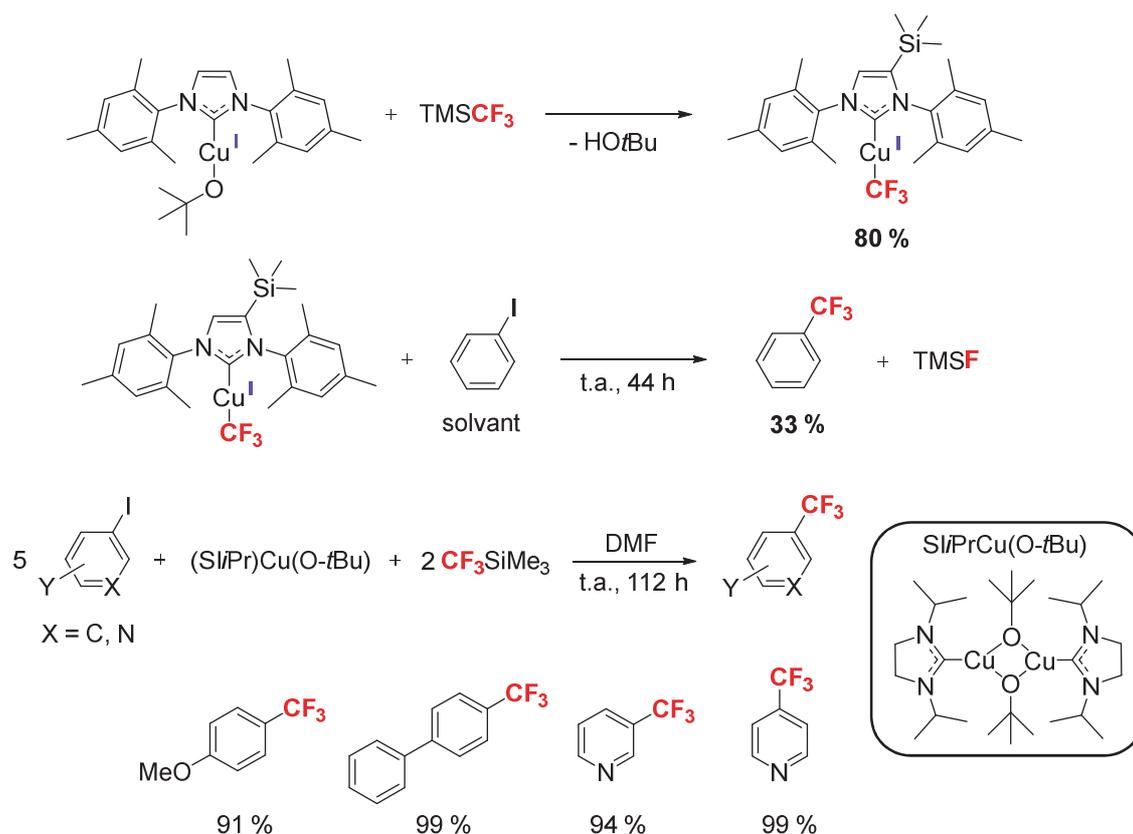


Schéma III-8 : Deux exemples de couplage C–CF₃ utilisant des complexes de cuivre stabilisés par un ligand NHC

De manière générale, l'idée a donc été de développer un complexe de type $[\text{Cu}(\text{CF}_3)]$ suffisamment stable pour l'isoler et l'utiliser comme support pour la formation de liaison C–CF₃. Intuitivement, l'utilisation d'autres ligands a donc été étudiée. Pour commencer un ligand monodente tel que la triphénylphosphine a été utilisé pour former le complexe $[(\text{PPh}_3)_3\text{Cu}(\text{CF}_3)]$ (**Schéma III-9**).^[53] La voie de synthèse développée est assez simple et permet d'obtenir le complexe avec un excellent rendement de 97 %. Un complexe analogue portant un ligand 1,10-phénantroline (phen) en lieu et place de deux PPh₃ peut également être synthétisé et isolé. Ces deux complexes ont montré une bonne capacité à la trifluorométhylation d'iodoarènes avec des rendements allant de 55 % à 90 %.

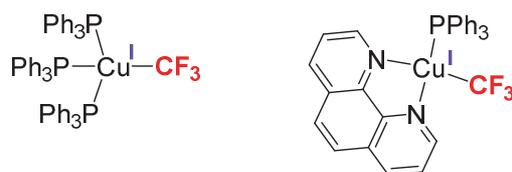


Schéma III-9 : Complexe $[(PPh_3)_3Cu(CF_3)]$ et $[(phen)(PPh_3)Cu(CF_3)]$ synthétisés par Grushin *et al.*

Dans le même temps, Hartwig *et al.* ont également pu rapporter l'isolement d'un complexe de cuivre(I) portant le ligand phen seul (**Schéma III-10**).^[54] Couplée à des expériences de conductimétrie, l'analyse par spectroscopie de RMN ^{19}F a révélé qu'en solution, ce complexe préfère adopter une forme ionique $[(phen)_2Cu^+][Cu^-(CF_3)_2]$. Ce complexe a de plus démontré une très bonne capacité à la formation de liaison C–CF₃ dans des conditions douces (25–50 °C) et une très bonne tolérance envers la présence de groupements fonctionnels, même encombrants. Il est également possible d'effectuer le couplage d'hétérocycles basiques. Si le mécanisme mis en jeu restait encore inconnu, une expérience de couplage d'une horloge radicalaire iodée a été menée et n'a montré que la formation de la liaison C–CF₃ avec un excellent rendement de 91 %. Ce complexe a également pu être utilisé plus récemment pour trifluorométhyliser des hétéroarènes bromés et même, pour la première fois, des arylsilanes.^[55,56]

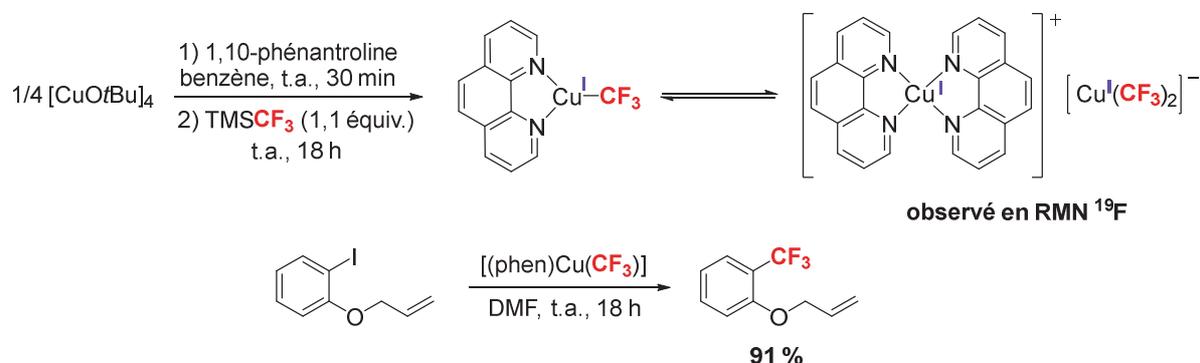


Schéma III-10 : Complexe $[(phen)Cu(CF_3)]$ synthétisé par Hartwig *et al.*

En 2011, Grushin *et al.* ont décrit la synthèse de ce complexe synthétisé à partir de fluoroforme (**Schéma III-11**).^[57] Il a ensuite été stabilisé en solution en ajoutant un acide ($Et_3N \cdot 3HF$) pour empêcher le cation du *tert*-butoxide de potassium (*t*BuOK) d'abstraire un fluor du ligand CF₃. En effet, l'idée a été de transformer rapidement l'excès de *t*BuOK en *tert*-butanol tout en faisant précipiter le fluorure de potassium afin d'éviter la dégradation du précurseur de cuivre. Par cette méthode, le complexe $[Cu(CF_3)]$ stable « sans ligand » (NHC^[51,52,58], phénanthroline^[54] ou PPh₃^[53] par exemple) est synthétisé avec un rendement supérieur à 90 %,

et reste stable même après trois jours à température ambiante en solution. Cette même équipe a par la suite démontré que son application ne se limitait pas à la trifluorométhylation stœchiométriques des noyaux aromatiques électrophiles comme les noyaux halogénoaromatiques), mais également aux dérivés de type nucléophile comme les acides boroniques par simple oxydation à l'air du dérivé $[\text{Cu}(\text{CF}_3)]$. ^[59]

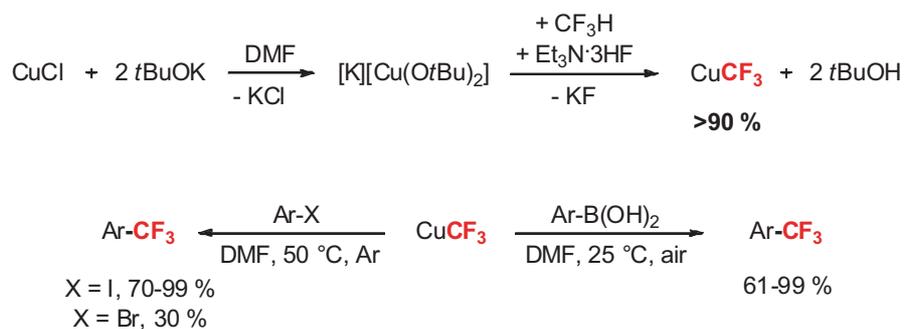


Schéma III-11 : Complexe $[\text{Cu}(\text{CF}_3)]$ synthétisé à partir de fluoroforme par l'équipe de Grushin

Si de nombreux complexes de cuivre(I) ont ainsi pu être synthétisés, le mécanisme réactionnel mis en jeu dans les réactions de trifluorométhylation des iodoarènes restait complètement inconnu jusqu'alors. C'est pourquoi deux études mécanistiques théoriques ont été développées afin de rationaliser la formation des liaisons C–CF₃. La première, par Grushin *et al.*, est une étude alliant expérience et théorie sur le système « sans ligand » présenté plus ci-dessus (**Schéma III-12**). ^[60] L'utilisation d'une horloge radicalaire iodée a permis de démontrer qu'aucun radical CF₃• n'est formé au cours de la réaction et que seule la liaison C–I est activée. Les ordres de la réaction ont également pu être déterminés en effectuant un suivi par RMN ¹⁹F. L'étude théorique a d'abord permis d'indiquer l'assistance du DMF comme ligand stabilisant au cours de la réaction. De manière plus intéressante, ces calculs ont surtout permis de montrer qu'un complexe de cuivre(III) portant un ligand DMF, un ligand CF₃, un iodure et un groupement phényle était un intermédiaire réactionnel accessible. Il semble donc clair qu'un mécanisme associatif est favorable avec un gain énergétique totale de 44,8 kcal/mol. La seconde étude a été rapportée par Jover et a porté sur le complexe $[(\text{phen})\text{Cu}(\text{Ar})(\text{CF}_3)(\text{X})]$ (où X = I ou CF₃). ^[61] L'ensemble de cette étude est en accord avec les résultats observés par Grushin *et al.* et a principalement démontré que la formation du produit de couplage Ar–CF₃ *via* élimination réductrice à un complexe de cuivre(III) était un processus favorable (6,7 kcal/mol).

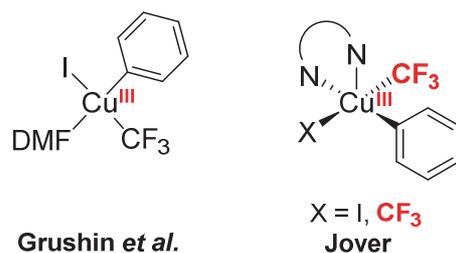


Schéma III-12 : Intermédiaires réactionnelles de cuivre(III) calculés par DFT

Ce n'est que récemment que deux études expérimentales ont permis d'apporter des preuves spectroscopiques de l'implication d'intermédiaires de cuivre(III) dans le mécanisme mis en jeu lors de réactions stœchiométriques de fluoration et de trifluorométhylation de noyaux aromatiques. Dans un premier temps, Hartwig *et al.* ont étudié la réaction de fluoration de dérivés d'acides ou d'esters boroniques supportée par un complexe de cuivre $[(t\text{BuCN})_2\text{Cu}(\text{OTf})]$, *via* l'utilisation de fluorure d'argent et d'un oxydant fluoré, l'hexafluorophosphate de N-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium (**Schéma III-13**).^[21] Cette méthode permettait ainsi de fluorer un grand nombre de noyaux aromatiques, qu'ils soient enrichis ou appauvris en électrons, avec des rendements modérés à bons (23 exemples, 29-77 %). Une étude mécanistique complète a alors permis pour la première fois de détecter par spectroscopie de RMN ainsi que par spectrométrie de masse la présence d'un complexe de cuivre(III) portant un atome de fluor. Si cette espèce ne permet pas de promouvoir l'étape de transmétallation menant à l'espèce de type $[(\text{Ar})\text{Cu}(\text{F})]$, l'ajout de fluorure d'argent en plus du dérivé d'ester boronique conduit à la formation d'un complexe de cuivre portant deux atomes de fluor. C'est finalement ce complexe de cuivre(III) qui conduit à la formation d'un équivalent de fluoroarène. Le suivi cinétique par RMN ¹⁹F a permis de mettre en évidence la consommation de l'intermédiaire de type $[\text{Cu}^{\text{III}}\text{F}_2]$ en même temps que le fluoroarène se formait. Cela a ainsi permis de prouver que l'étape de transmétallation est l'étape cinétiquement déterminante de cette réaction de fluoration. Cette étude indique ainsi clairement la formation d'espèces de cuivre(III) capables de promouvoir une étape d'élimination réductrice.

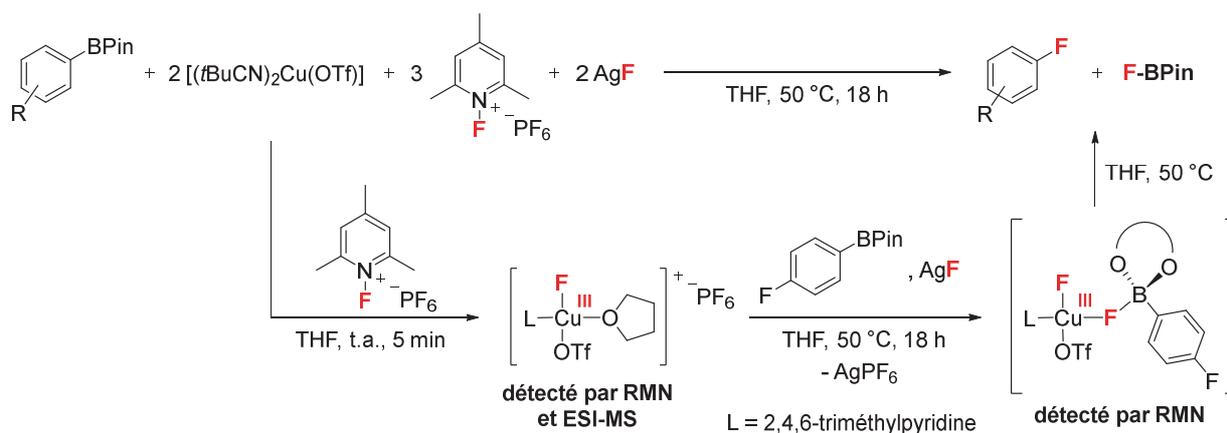


Schéma III-13 : Etude mécanistique de la réaction de fluoruration décrite par Hartwig *et al.*

Puis, Grushin *et coll.* ont par la suite étudié le mécanisme de la réaction de trifluorométhylation d'acides boroniques supportée par un complexe de cuivre (**Schéma III-14**). [20,59] Si jusqu'alors plusieurs systèmes de trifluorométhylation de noyaux aromatiques efficaces avaient été développés, peu d'indices laissaient envisager le mécanisme mis en jeu. Lors de l'étude de la capacité d'un dérivé de type $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{F}_2]$ à promouvoir la réaction de couplage entre un acide boronique et TMSCF_3 , Grushin *et al.* ont mis en évidence la dismutation du complexe $[(\text{bipy})\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CF}_3)_2]$, généré *in situ*, en une espèce de cuivre(I) de type $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CF}_3)]$ et deux espèces de cuivre(III) portant trois ou quatre groupements CF_3 . Ces deux espèces ne permettent en fait pas d'effectuer la réaction de couplage. En revanche, lorsque le complexe de cuivre(I) est mis sous O_2 (sous air) et en présence de TMSCF_3 , le complexe de cuivre(III) $[(\text{bipy})\text{Cu}(\text{CF}_3)_2(\text{OTMS})]$ est formé. Cette espèce est active, puisqu'elle réagit préférentiellement avec un acide boronique pour former le produit de couplage, probablement *via* une étape de transmétallation dont l'espèce intermédiaire $[(\text{bipy})\text{Cu}(\text{CF}_3)_2(\text{Ar})]$ n'a pas pu être détectée par spectroscopie de RMN. Il s'agit de la première mise en évidence spectroscopique d'une espèce de cuivre(III) lors d'une réaction de trifluorométhylation d'un noyau aromatique.

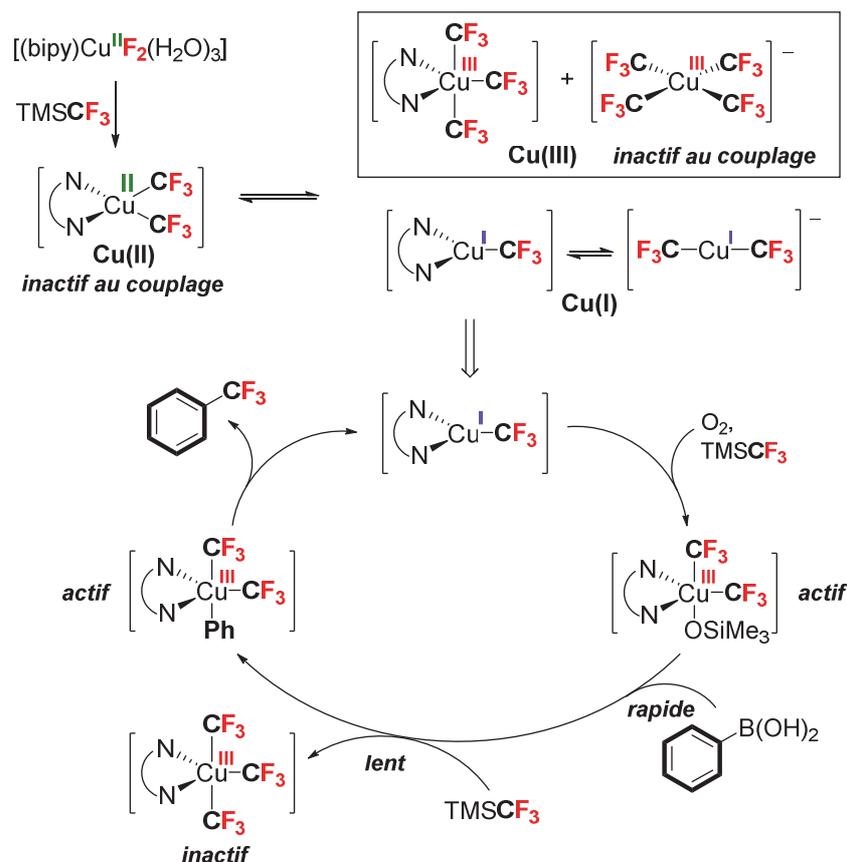


Schéma III-14 : Etude mécanistique de la réaction de trifluorométhylation décrite par Grushin et al.

Si les méthodologies de synthèse pour la création de liaisons $C-CF_3$ *via* l'utilisation de complexe de cuivre continuent aujourd'hui d'être largement développées et leur mécanisme associé étudié, les voies de synthèse utilisant des complexes de palladium comme support ont également connu un important intérêt.

III.3.2. Couplage stœchiométrique *via* l'utilisation de complexes de palladium de basse valence

Comme le *Chapitre I* l'a montré, les complexes de palladium sont historiquement des catalyseurs de choix pour les réactions de couplage croisé. L'histoire est tout autre pour l'utilisation des complexes de palladium dans les réactions de couplage $C-CF_3$. De manière générale dans les réactions de couplage croisé impliquant un complexe de palladium, plus le partenaire nucléophile (amines, thiols, ...) est électronégatif, plus le produit de couplage est

difficile à former. Durant de nombreuses années, il était ainsi inenvisageable de former des liaisons C–CF₃ *via* l'élimination réductrice d'un complexe de palladium(II) portant un noyau aromatique et un groupement CF₃. En effet, le complexe de palladium(II) (**A**) portant le ligand 1,2-*bis*(diphénylphosphino)benzène avait déjà été synthétisé dans cette optique, mais n'a montré aucune réactivité, y compris après chauffage à 130 °C pendant plusieurs jours (*Schéma III-15*).^[62] Deux autres complexes portant un ligand *bis*-phosphine (**B** et **C**) avaient également été décrits, mais n'ont montré qu'une activité modérée au couplage avec des rendements faibles à modérés (10 % pour l'espèce **B** et 60 % pour l'espèce **C**) après plusieurs jours de chauffage à 145 °C.^[63]

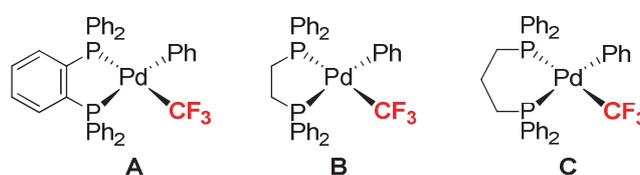


Schéma III-15 : Complexes de palladium de type $[L_2Pd(Ar)(CF_3)]$

Cependant, c'est en 2006 que Grushin *et al.* ont démontré qu'il était possible de former quantitativement le produit de couplage *via* élimination réductrice au palladium.^[64] La clé de leur succès est venue de l'utilisation du ligand Xantphos. Le choix d'un ligand induisant un grand angle de morsure et une certaine rigidité au complexe semble avoir permis de faciliter l'étape d'élimination réductrice.^[65] Ainsi, la réaction entre le complexe $[Pd(dba)_2]$, un équivalent de Xantphos et un équivalent de iodobenzène conduit à la formation du complexe de palladium(II) $[(Xantphos)Pd^{II}(Ph)]$ ($\beta = 149,342(18)^\circ$) (*Schéma III-16*). La réaction de ce complexe avec le fluorure d'argent et TMSCF₃ conduit rapidement à la formation du complexe $[(Xantphos)Pd^{II}(Ph)(CF_3)]$ correspondant ($\beta = 102,07(2)^\circ$). Le chauffage dans des conditions douces (80 °C, 3 h) de ce dernier dans le benzène conduit à l'élimination réductrice et à la formation quantitative du produit de couplage Ar–CF₃ et du complexe de palladium(0), $[Pd^0(Xantphos)_2]$.

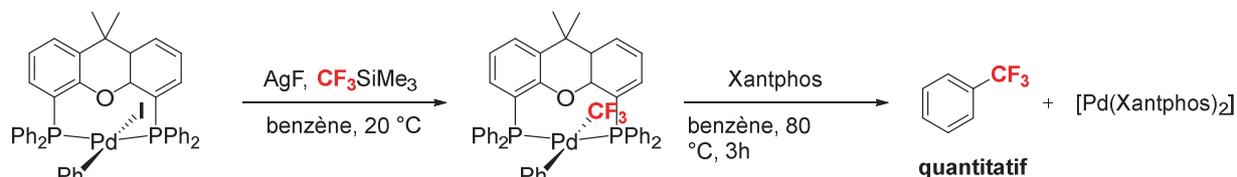


Schéma III-16 : Etape d'élimination réductrice au palladium(II) conduisant à la formation de la liaison C–CF₃ mise en évidence par Grushin *et al.*

Cette découverte est essentielle mais s'appuie à 100 % sur les propriétés du ligand utilisé. En effet, la comparaison entre les angles de morsure montre que la géométrie est fortement contrainte par le ligand, favorisant ainsi l'élimination réductrice. De fait, l'application à des systèmes utilisant des ligands plus simples semblant difficile, de nouvelles méthodologies ont vu le jour.

III.3.3. Couplage stœchiométrique *via* l'utilisation de complexes de palladium de haute valence

C'est ainsi qu'une autre voie s'est développée *via* l'utilisation de complexes de palladium à haut degré d'oxydation. Ces complexes de palladium(IV) ont en effet déjà démontré qu'ils permettaient de faciliter l'étape d'élimination réductrice dans des réactions de couplage difficilement réalisables à partir de complexes de palladium à bas degré d'oxydation. [66–69] Sanford *et al.* ont réalisé la synthèse d'un complexe de palladium(IV) de type $[(Ar)Pd^{IV}(CF_3)]$ avec un bon rendement de 65 % (**Schéma III-17**). [70] Ce complexe a pu être totalement caractérisé par spectroscopie de RMN et une structure a pu être obtenue par diffraction de rayons X sur un monocristal. Si ce complexe est mis en solution dans le 1,2-dichloroéthane (DCE) et chauffé à 60 °C, le produit de trifluorométhylation du ligand benzoquinoline peut être obtenu avec un bon rendement de 54 %. Un sous-produit correspond au produit de couplage benzoquinoline–OAc est également obtenu (<5 %), mais cette réaction secondaire peut être évitée par l'ajout d'un équivalent d'un acide de Lewis tel que $[Yb(OTf)_3]$.

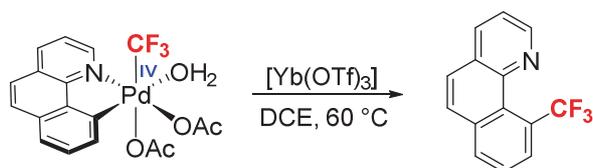


Schéma III-17 : Complexe de palladium(IV) portant un groupement CF_3 et promouvant l'étape d'élimination réductrice pour former le produit de trifluorométhylation

Le même groupe a pu démontrer que si un complexe de palladium(II), portant un groupement aryle et un groupement CF_3 , est oxydé à l'aide d'un oxydant fluoré à deux électrons de type *N*-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium (F-pyridinium), il est alors possible d'obtenir un complexe de palladium(IV), portant un atome de fluor et un groupement CF_3 , capable de réaliser

facilement l'étape d'élimination réductrice (**Schéma III-18**). [71] Ce complexe de palladium(IV) a pu être caractérisé, cristallisé et isolé avec un bon rendement de 54 %. Le produit de couplage Ar-CF₃ peut ainsi être obtenu dans des conditions douces de chauffage avec de bons rendements. De plus, cette méthodologie est compatible avec l'utilisation de différents ligands ancillaires à bases azotées. Les études suivantes ont démontré qu'il était même possible de conduire cette réaction de couplage à température ambiante en préférant le ligand bidenté N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) au ligand bidenté 4,4'-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine (*t*Bu-bipy). [72]

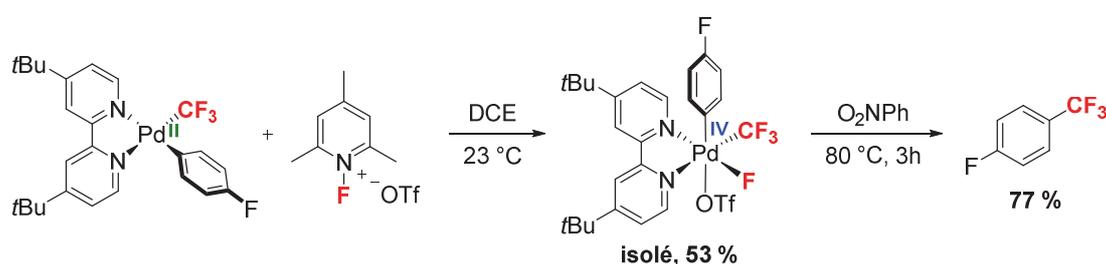


Schéma III-18 : Formation de liaisons C–CF₃ via la formation d'un complexe de palladium(IV)

L'ensemble des découvertes impliquant des complexes de cuivre ou de palladium ont finalement très vite permis de développer des systèmes catalytiques pour cette réaction de couplage croisé pour la formation de liaisons C–CF₃.

III.4. Vers les premières versions catalytiques de la réaction de formation de liaisons C–CF₃

III.4.1. Procédés catalytiques *via* l'utilisation de complexe de cuivre comme catalyseur

Le premier exemple de catalyse ayant été développé a fait appel à des complexes de cuivre. Et c'est en même temps que deux équipes de recherche japonaises ont découvert un système catalytique similaire.

Tout d'abord, c'est au début de l'année 2009 qu'Oishi, Kondo et Amii ont rapporté le premier exemple d'une version catalytique de la trifluorométhylation de noyaux aromatiques (**Schéma III-19**). [73] Pour ce faire, ils se sont basés sur les résultats décrits 20 ans plus tôt par

Urata et Fuchikami (*cf.* III.3.1), résultats limités par la dégradation rapide du précurseur $[\text{Cu}(\text{CF}_3)]$ formé *in situ*.^[50] Partant de ce constat, Amii *et al.* ont proposé d'utiliser un ligand bidente à bases azotées (1,10-phénanthroline) afin de stabiliser le complexe intermédiaire $[\text{Cu}(\text{CF}_3)]$ et ainsi limiter les réactions secondaires (élimination d'un fluor du groupement CF_3 pour former le difluorocarbène). De plus, l'intérêt de ce ligand est qu'il permettrait de favoriser l'étape d'addition oxydante (cinétiquement déterminante) en stabilisant le complexe de Cu(III) induit par cette étape. Et de fait, ce système fonctionne très bien avec une charge catalytique de 10 mol% en cuivre(I) (90 % de produit de couplage formé), mais moins bien avec des charges catalytiques moindres de 5 mol% ou même 1 mol% (54 % et 16 % de produits de couplage formés, respectivement). Si le système décrit est très efficace avec des iodoarènes portant des groupements électro-attracteurs ou des noyaux hétéroaromatiques, il est en revanche moins performant lorsque des iodoarènes non-activés (tels que portant un groupement alkyle en position *para* de l'halogène) sont utilisés. Si cette découverte est extrêmement importante, son impact reste modéré du fait du coût de l'agent de trifluorométhylation mis en jeu : 19900 €/mol (*i.e.* ~40000€/mol pour l'ensemble de la réaction). (Références tirées du catalogue de vente Sigma-Aldrich 2016). De plus, le couplage ne peut être effectué qu'à partir de noyaux aromatiques iodés.

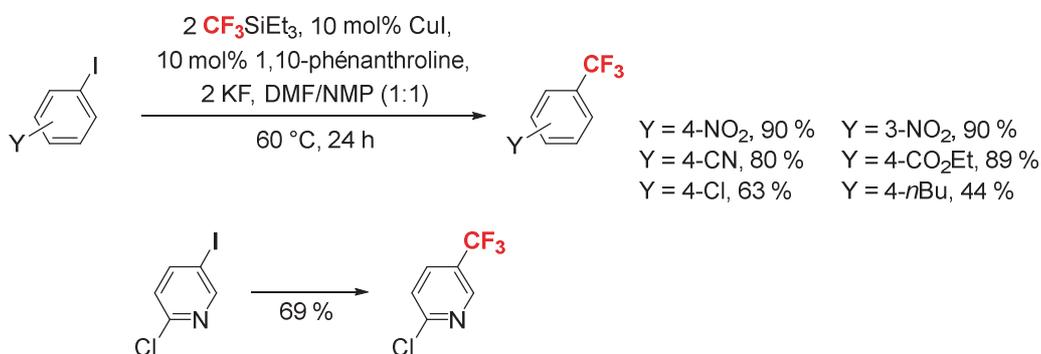


Schéma III-19 : Méthodologie de trifluorométhylation de noyaux aromatiques développée par Amii *et al.*

Dans le même temps, une autre équipe japonaise, dirigée par Inoue, a publié un brevet décrivant quasiment le même type de système.^[74] Utilisant également 10 mol% du pré-catalyseur CuI , le ligand associé est en revanche différent puisqu'il s'agit d'un ligand bidente dissymétrique, la 2-(*N,N*-diméthylaminométhyl)pyridine. De plus, c'est TMSCF_3 qui a été choisi comme source de groupement CF_3 . Dans les conditions décrites, ce système est efficace pour les iodoarènes portant des groupements électro-attracteurs, alors que les rendements observés chutent

drastiquement pour des noyaux aromatiques tels que le 2-iodotoluène ou le 4-iodoanisole (15-19 %) (*Schéma III-20*).

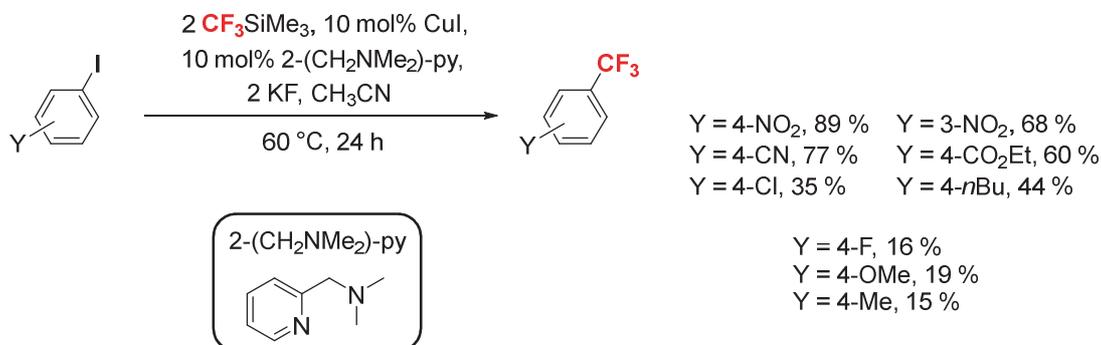


Schéma III-20 : Méthodologie de trifluorométhylation de noyaux aromatiques décrite par Inoue

L'un des avantages notable de ce procédé provient du fait que le solvant utilisé est l'acétonitrile, peu cher et facilement recyclable en comparaison de la DMF et de la NMP, qui sont de plus toxiques. Malgré cela, ce procédé n'a tout de même pas connu de développement industriel de par son coût et plus particulièrement par la contrainte de n'utiliser que des iodoarènes (6000 €/mol pour l'ensemble de la réaction) (Références tirées du catalogue de vente Sigma-Aldrich 2016).

III.4.2. Procédés catalytiques *via* l'utilisation de complexe de palladium comme catalyseur

Récemment, et seulement quelques années après qu'a été démontrée la faisabilité de l'étape d'élimination réductrice sur un complexe de palladium(II) pour former une liaison C–CF₃, [64] Buchwald *et al.* ont développé la première réaction de trifluorométhylation de chloroarènes supportée par un catalyseur au palladium (*Schéma III-21*). [75] Ayant déjà démontré sa capacité à favoriser des couplages difficiles tels que les formations de liaisons C–NH₂ ou C–F [76,77], c'est également ici le ligand BrettPhos qui semble permettre la réaction de couplage C–CF₃. [78] Cette réaction décrit un système catalytique classique sur un régime Pd(0)/Pd(II) *via* l'addition oxydante du chloroarène au complexe de palladium(0), puis la transmétallation du Cl par le groupement CF₃ et finalement l'élimination réductrice au complexe de palladium(II) pour former le produit de couplage et le complexe de palladium(0), catalytiquement actif. Cette méthode est applicable au chloroarènes enrichis ou appauvris en électrons et montre une bonne tolérance aux

groupements fonctionnels. Il est important de noter que même les dérivés de types indoles, carbazoles, quinolines ou benzofuranes peuvent également être trifluorométhylés. [2]

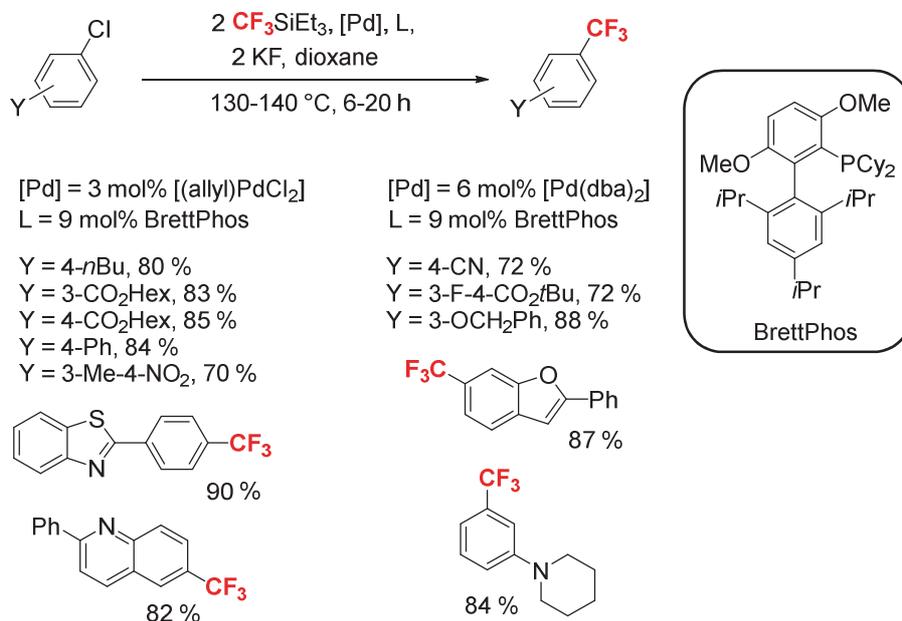


Schéma III-21 : Réaction catalytique au palladium de la trifluorométhylation de chloroarènes développée par Buchwald *et al.*

Si cette réaction catalytique est l'une des avancées les plus importantes dans le domaine de la formation de liaisons C–CF₃, elle présente un inconvénient majeur pour son industrialisation qui est le coût exorbitant du ligand BrettPhos : 91000 €/mol ! (*i.e.* ~50000 €/mol pour l'ensemble de la réaction) C'est pourquoi d'autres catalyses au palladium, moins chères, ont pu voir le jour depuis. [70,79,80]

Très récemment, Beller *et al.* ont par exemple rapporté l'utilisation du gaz CF₃Br (560 €/mol) comme source de groupement CF₃ dans la réaction de trifluorométhylation de noyaux aromatiques et hétéroaromatiques catalysée par un complexe de palladium. [81] Le système catalytique choisi ((Pd(OAc)₂ comme complexe et 2 équivalents de BuPAD₂ (*n*-butyl-1-diadamantylphosphine comme ligand) avait déjà démontré sa facilité à activer de nombreuses liaisons C–X. [82,83] En utilisant 10 mol% de ce catalyseur en présence de CF₃Br, d'arènes ou d'hétéroarènes, de carbonate de césium (Cs₂CO₃) dans l'acétone et en chauffant ce mélange de manière prolongée (130 °C, 40h), il est possible d'obtenir les produits de couplage avec de bons rendements (**Schéma III-22**). Si les conditions décrites sont compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels (halogènes, amines, méthoxy, ...), elles permettent également de

réaliser la réaction de trifluorométhylation de liaisons C–H, sélective, de molécules biologiquement actives comme la mélatonine ou la caféine avec de bons rendements isolés. Les analyses par spectroscopie de RPE conduites ont permis de montrer qu'un mécanisme radicalaire pouvait être envisagé. Ainsi, le TEMPO permet d'activer CF_3Br et donne lieu à la formation d'un radical $\text{CF}_3\cdot$ et d'un complexe de palladium radicalaire $\text{L}_2\text{PdBr}\cdot$. Le radical $\text{CF}_3\cdot$ réagit rapidement avec le noyau aromatique pour former le produit de trifluorométhylation *via* l'activation d'une liaison C–H.

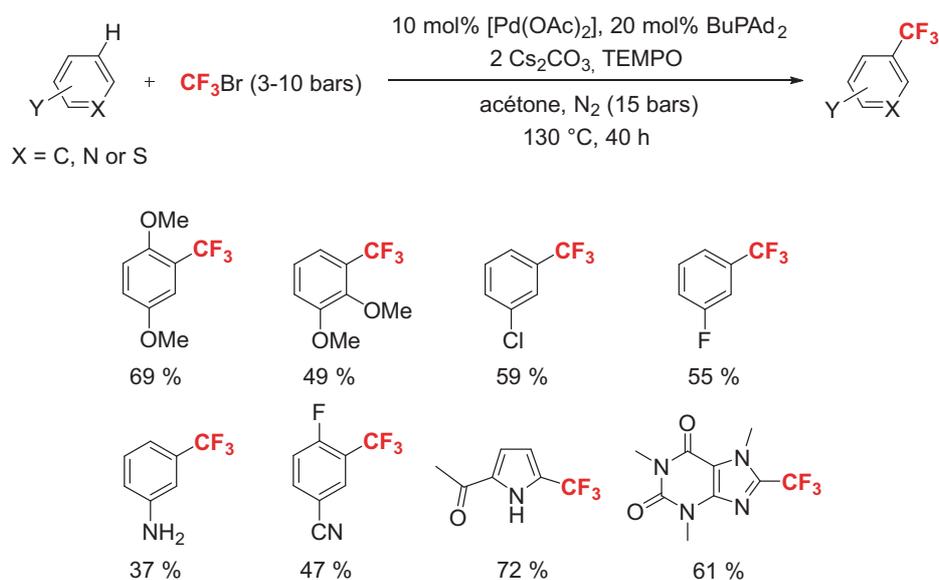


Schéma III-22 : Fonctionnalisation C–H radicalaire de noyaux aromatiques catalysée par un complexe de palladium

Des efforts considérables sont encore apportés au développement des réactions de couplage croisé pour la formation de liaisons C– CF_3 *via* l'utilisation de complexes de palladium ou de cuivre. En effet, la non-viabilité économique des procédés développés ne permet pas leur développement industriel. C'est pourquoi le développement de nouveaux systèmes utilisant des métaux de transition abondants dans la croûte terrestre connaît également un essor considérable.

III.5. Vers l'utilisation de complexes de nickel

III.5.1. Couplage stœchiométrique *via* l'utilisation de complexes de nickel de basse valence

Inspiré par des travaux précédents ayant démontré qu'un complexe de nickel [(dmpe)Ni(CH₃)(Ar)] (dmpe = 1,2-bis(diméthylphosphino)éthane) était capable de promouvoir l'étape d'élimination réductrice pour former le produit de couplage Ar-CH₃ [84], Vicić *et al.* se sont intéressés à des réactions similaires impliquant le ligand dippe (1,2-bis(diisopropylphosphino)éthane), plus donneur et stériquement encombrant (**Schéma III-23**). [85] Ils ont tout d'abord décrit la synthèse de nouveaux complexes de nickel(II) portant un groupement CF₃ et un groupement aryle, *via* la réaction entre le précurseur bromé, TMSCF₃ et le fluorure de césium avec de bons rendements (55-70 %). Le chauffage prolongé de ces complexes en solution dans le dichlorométhane conduit à la formation de biaryle, d'un complexe de nickel(0) ainsi que d'un complexe de nickel(II) portant deux ligands CF₃ [(dippe)Ni^{II}(CF₃)₂]. Ces complexes proviennent en réalité d'un complexe dimérique de nickel(I) dismutant rapidement en complexes de nickel(0) et nickel(II). Seul l'ajout d'additifs tels qu'un organozincique, un sel de zinc ou de l'eau permet l'obtention d'une faible quantité du produit de couplage (22 % lors de l'ajout de 100 équivalents d'eau).

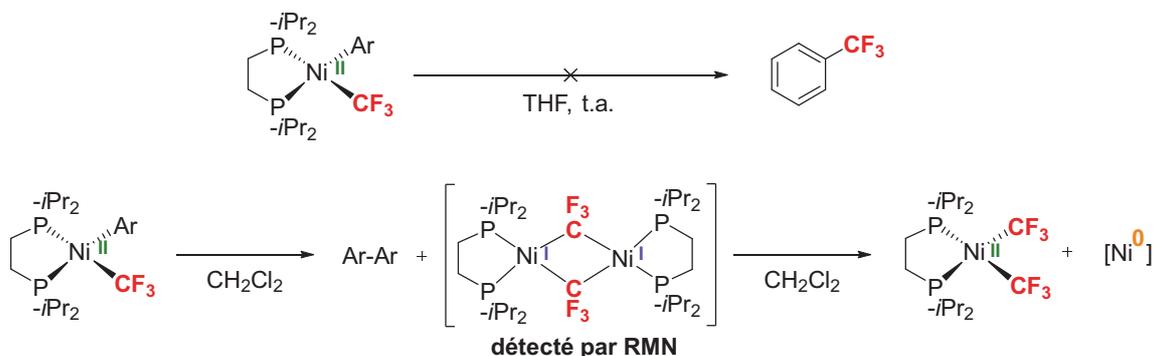


Schéma III-23 : Etude de l'élimination réductrice sur un complexe de nickel(II) pour former un produit de trifluorométhylation aromatique

En 2014, Grushin, Maseras et coll. ont combiné calculs théoriques et expériences dans l'optique de définir un complexe de nickel(II) capable de promouvoir l'élimination réductrice pour former une liaison C-CF₃. [86] Après avoir calculé la barrière d'activation de l'étape d'élimination réductrice à des complexes de nickel portant différentes *bis*-phosphines, ils ont pu déterminer les

meilleurs candidats pour lesquels cette étape est théoriquement favorable. Dans un premier temps, il a par exemple été possible de synthétiser le complexe $[\text{L}_2\text{Ni}^{\text{II}}(\text{Ar})(\text{CF}_3)]$ (où $\text{L}_2 = i\text{Pr-Xantphos}$). Toutefois, lorsque ce complexe est chauffé de manière prolongée (16 heures) à 120 °C dans le xylène, seuls 5 % du produit de couplage ont pu être détectés par RMN ^{19}F et GC-MS.

Finalement, tout comme le palladium les complexes de nickel(II) ne permettent pas facilement d'effectuer l'étape d'élimination réductrice pour former le produit de trifluorométhylation. C'est pourquoi, l'idée de synthétiser des complexes de nickel de haute valence à émerger dans le but de promouvoir cette étape d'élimination réductrice comme observé pour des complexes de palladium.

III.5.2. Synthèse de complexes de nickel(III) comme intermédiaires des réactions de couplage croisé

Depuis plusieurs décennies, l'hypothèse d'espèces de nickel(III) comme intermédiaire clé de réactions de couplage croisé alkyle-aryle ou alkyle-alkyle est émise pour la compréhension de ces systèmes. ^[87-92] Mais ce n'est qu'en 2014 que Mirica *et al.* ont rapportés les premiers isollements de complexes de nickel(III) compétent aux réactions de couplage croisé de Corriu-Kumada et de Negishi. ^[93] Pour piéger de telles espèces, un ligand tétradente très encombrant stériquement ($t\text{BuN}_4$) a été utilisé pour les stabiliser. L'oxydation du complexe de nickel(II) $[(t\text{BuN}_4)\text{Ni}(\text{X})(\text{PhF})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ ou Br) par un équivalent de $[\text{FcPF}_6]$ a conduit à la formation du complexe cationique de nickel(III) correspondant (**Schéma III-24**). Ce complexe a non seulement pu être caractérisé par spectroscopie de RPE et par spectrométrie de masse, mais il a également été cristallisé. Il est instable à température ambiante et conduit à la formation du produit de couplage X-PhF. Mais si le complexe cationique est maintenu à basse température, qu'un équivalent de bromure de méthylmagnésium lui est ajouté et que le mélange est réchauffé à température ambiante, la transmétallation a lieu et le produit de couplage Me-PhF est obtenu avec un bon rendement de 48 %. Partant de l'espèce de nickel(II) ou de l'espèce de nickel(III) comme catalyseur (5 mol%), des réactions catalytiques ont également pu être réalisées avec un bon rendement de l'ordre de 70 % pour un couplage aryle-aryle (à partir d'un organomagnésien comme agent de transmétallation), et avec un faible rendement de l'ordre de 27 % pour un

couplage de type aryle-alkyle (à partir d'un organomagnésien ou d'un organozincique comme agent de transmétallation).

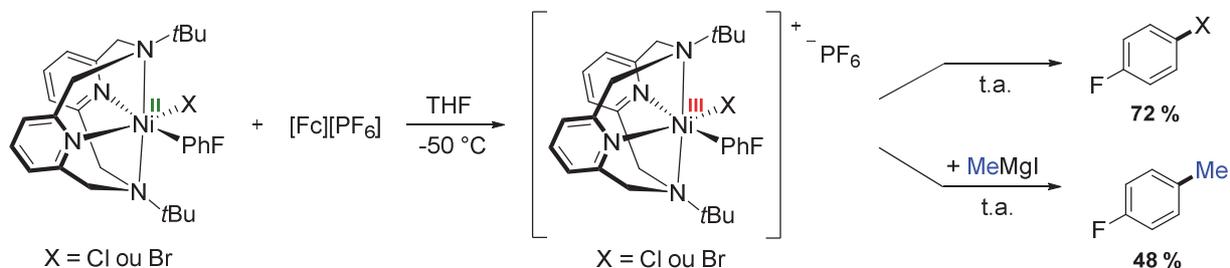


Schéma III-24 : Mise en évidence de l'implication d'un complexe de nickel(III) dans une réaction de couplage croisé

Cet exemple représente les deux seules espèces de nickel de haut degré d'oxydation à avoir pu être cristallisées jusqu'alors, ce qui démontre leur grande instabilité. Pour permettre une meilleure stabilisation de telles espèces, l'idée a été d'utiliser des ligands *per*-fluoroalkyles, meilleurs groupements donneurs, en lieu et place des ligands alkyles. Pour ce faire, le groupe de Vicic a tout d'abord développé une nouvelle famille de complexes de nickel(II) portant des groupements R_f ($R_f = CF_3, C_2F_5$) (**Schéma III-25**).^[94,95] Des calculs théoriques ont d'ailleurs permis de montrer la différence de stabilité entre le complexe $[(tBu-bipy)Ni^{II}(CH_3)_2]$ et le complexe $[(tBu-bipy)Ni^{II}(CF_3)_2]$.^[94] Comme Grushin l'avait préalablement démontré avec des complexes de ruthénium^[25], les orbitales HO (Haute Occupée) et BV (Basse Vacante) sont mieux stabilisées dans le cas d'un complexe portant des groupements CF_3 que dans le cas d'un complexe portant des groupements CH_3 ($\Delta E_{HO} = 25,4$ kcal/mol et $\Delta E_{BV} = 12,9$ kcal/mol). L'utilisation de ligands CF_3 permet donc une meilleure stabilisation des complexes organométalliques.

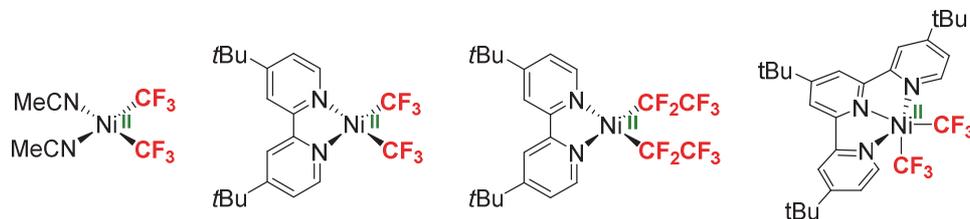


Schéma III-25 : Complexes de type $[Ni(CF_3)_2]$ imaginés et synthétisés par le groupe de Vicic

Ces différents complexes isolés, Vicic et coll. ont ensuite étudié plus particulièrement l'oxydation du complexe portant un ligand 4,4',4''-tri-*tert*-butyl-2,2':6',2''-terpyridine, $[(tBu-$

terpy)Ni(CF₃)₂], par le [FcPF₆] (**Schéma III-26**). [95] Si le complexe formé a pu être observé par spectroscopie de RPE, il n'est malheureusement pas stable et se décompose rapidement pour former un radical CF₃• qui a pu être piégé par le N-tert-butyl-α-phénylnitron (PBN).

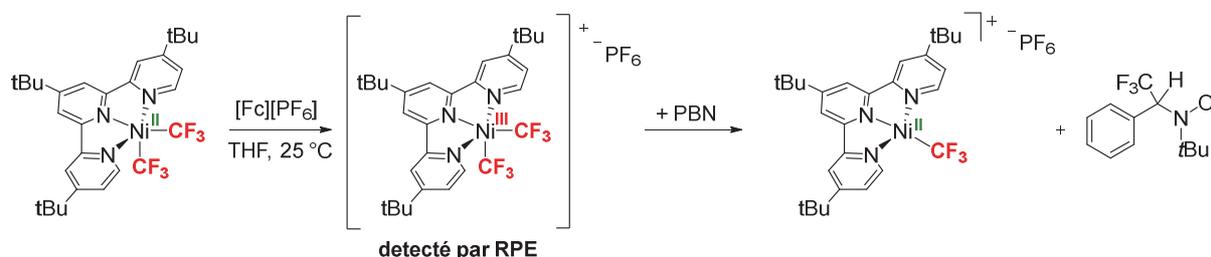


Schéma III-26 : Oxydation à un électron d'un complexe de Ni(II) et mise en évidence de la libération d'un radical CF₃•

C'est en 2015 que les premiers isollements de complexes de nickel(III) portant des groupements CF₃ ont été rapportées. Mirica *et al.*, dans un premier temps, ont décrit la synthèse d'un complexe de nickel(II) stabilisé par le même ligand à bases azotées que précédemment et synthétisé à partir du précurseur [(MeCN)₂Ni(CF₃)₂] développé par Vicic *et al.* [96] Ce complexe a été cristallisé et adopte une géométrie pyramidale à base carrée avec le ligand tBuN₄ avec une coordination de type κ³. Lorsque ce complexe est oxydé à l'aide de [FcPF₆], il est possible de former le complexe cationique de nickel(III) correspondant. Cette espèce présente cette fois une géométrie octaédrique avec le ligand tBuN₄ qui adopte logiquement une coordination de type κ⁴ (**Schéma III-27**). Ce complexe présente alors une très bonne stabilité grâce à la présence des ligands CF₃ et du ligand tétradente stériquement encombrant et ne se dégrade ni sous forme solide, ni en solution à température ambiante.

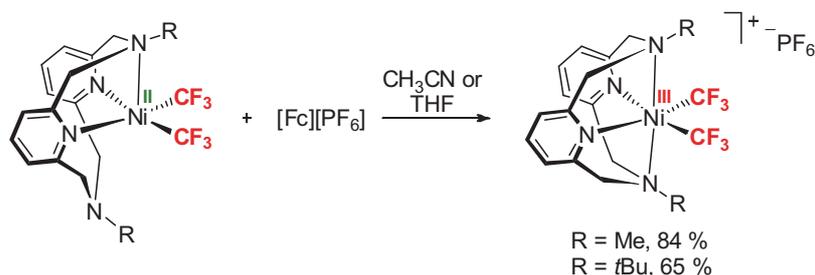


Schéma III-27 : Premier exemple d'un complexe de Ni(III) stable et isolable portant des groupements CF₃

Dans le même temps, Vicic *et al.* ont décrit la synthèse et l'isolement d'un autre type de complexe de nickel(III) portant un groupement *per*-fluoroalkyle (**Schéma III-28**). [97] Utilisant

un ligand à bases azotées moins donneur (terpy), le choix a été fait de synthétiser un *per*-fluoronickelacyclopentane. L'utilisation d'une chaîne *per*-fluoroalkyle bidente permet ainsi d'augmenter la stabilité du complexe par son effet plus fortement donneur. Une nouvelle méthodologie de synthèse du complexe de nickel(II) [(terpy)Ni(C₄F₈)] avait été décrite en 2013 par cette même équipe. [98] Plutôt que d'impliquer un couplage oxydant à haut risque entre deux tétrafluoroéthanes (risque d'explosion, haute toxicité, ...), ce complexe a été synthétisé *via* la double transmétallation entre un complexe bimétallique de zinc et le complexe [(DME)NiBr₂] en présence de 2,2':6',2''-terpyridine (terpy). Par la suite, l'oxydation de ce complexe par le tétrafluoroborate d'argent (AgBF₄) a été réalisée. [97] Elle a permis de synthétiser et d'isoler un nouveau complexe de nickel(III) de type *per*-fluoronickelacyclopentane. Lors de son étude par voltampérométrie cyclique, ce complexe a mis en évidence la présence de deux vagues d'oxydation/réduction : l'une à -0,57 V correspondant au couple Ni(II)/Ni(III) et l'autre à 1,34 V pouvant correspondre au couple Ni(III)/Ni(IV) (électrode d'argent utilisé comme référence).

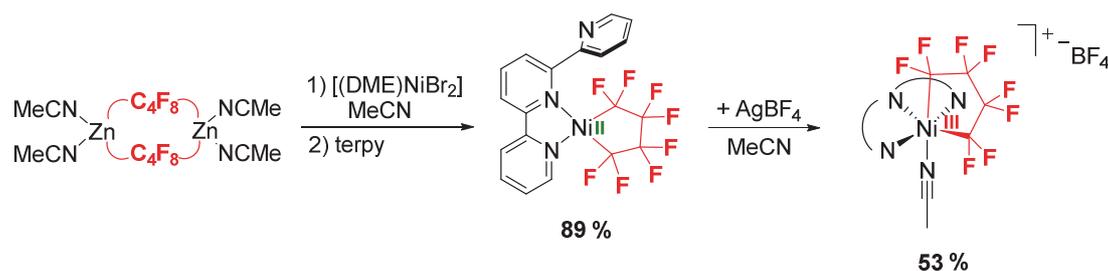


Schéma III-28 : Voie d'accès à un nouveau type de complexe de Ni(III) métallocyclique *per*-fluoré

Quelques exemples seulement ont donc pu être isolés à ce jour. L'équipe de Mirica a continué à travailler sur l'étude des réactions de couplage croisé impliquant des complexes de nickel(III) stabilisés par des ligands volumineux et fortement donneurs. Ils ont ainsi permis de mieux appréhender des réactions de formation de liaisons de type C–Br, C–OR (R = H, OMe), C–CH₂CN ou C–CN. [93,99–101] Ce n'est que très récemment que le premier exemple d'élimination réductrice à un complexe de nickel(III) a été rapporté. [102] Sandford *et al.* ont tout d'abord montré que l'utilisation d'un ligand fortement encombrant et donneur, le tri(3,5-diméthyl-1-pyrazolyl)borohydrure de *n*-butylammonium (Tp), permettait l'accès à un complexe de nickel(III) [(Tp)Ni^{III}(Ph)(CF₃)] stable et isolable à température ambiante sous forme solide. Le chauffage de ce complexe (80 °C, 5 minutes) conduit rapidement à la formation du produit de couplage Ph–CF₃ avec un bon rendement de 59 % (**Schéma III-29**). Une étude mécanistique complète a permis de

démontrer que la formation de ce produit de couplage provenait sans aucun doute de l'élimination réductrice au complexe de nickel(III).

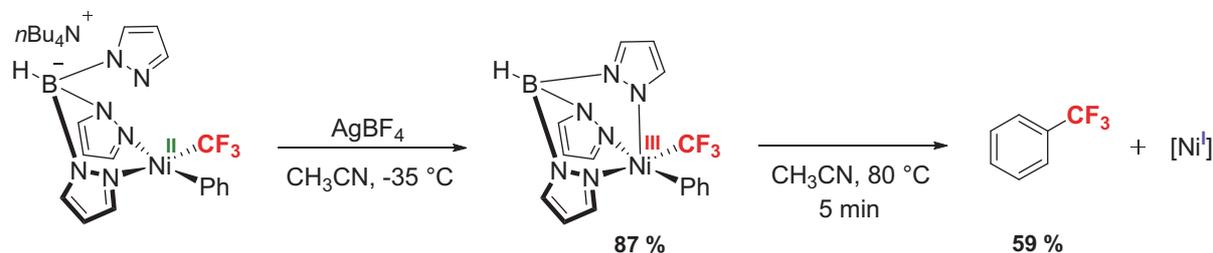


Schéma III-29 : Elimination réductrice à un complexe de nickel(III) permettant la formation de liaisons C-CF₃

III.5.3. Vers l'utilisation de complexes de nickel(IV) permettant la formation de liaisons C-CF₃

Les complexes de nickel(III) n'étant pas assez stables dans certains cas et, n'ayant que récemment prouvé leur capacité à promouvoir l'étape d'élimination réductrice pour former des liaisons C-CF₃, l'idée a par la suite était de développer des complexes de nickel(IV). Suivant les exemples décrits au palladium, ces complexes devraient permettre favoriser l'étape d'élimination réductrice. Ainsi, dès les années 1980-1990 des exemples de complexes de nickel(IV) ont été décrits et il a été envisagé que de telles espèces pourraient être impliquées dans des réactions de couplage croisé. [103-109] Malheureusement, aucun exemple n'avait permis d'apporter des preuves de ce concept jusqu'au début des années 2010. [110] Et c'est en 2015 que l'équipe de Sanford a, dans un premier temps, rapporté la synthèse et la cristallisation d'un nouveau complexe de nickel(IV) portant un groupement CF₃ (**Schéma III-30**). [111] Ce complexe a été obtenu par l'oxydation d'un complexe de nickel(II), de type nickelacyclopentane stabilisé par un ligand tridentate Py₃CH, par le réactif d'Umemoto (S-TDIT = triflate de S-(trifluorométhyl)dibenzothiophénium). Cette nouvelle espèce a montré deux types de réactivité. La première correspond à la formation d'un cycloalcane de manière quantitative après chauffage à 95 °C pendant 7 heures (voie **A**). D'autre part, si 1,2 équivalents d'acétate de tétraméthylammonium sont mis en réaction avec le complexe de nickel(IV), une réaction de couplage se produit pour former une nouvelle liaison C-OAc avec un bon rendement de 78 % (voie **B**).

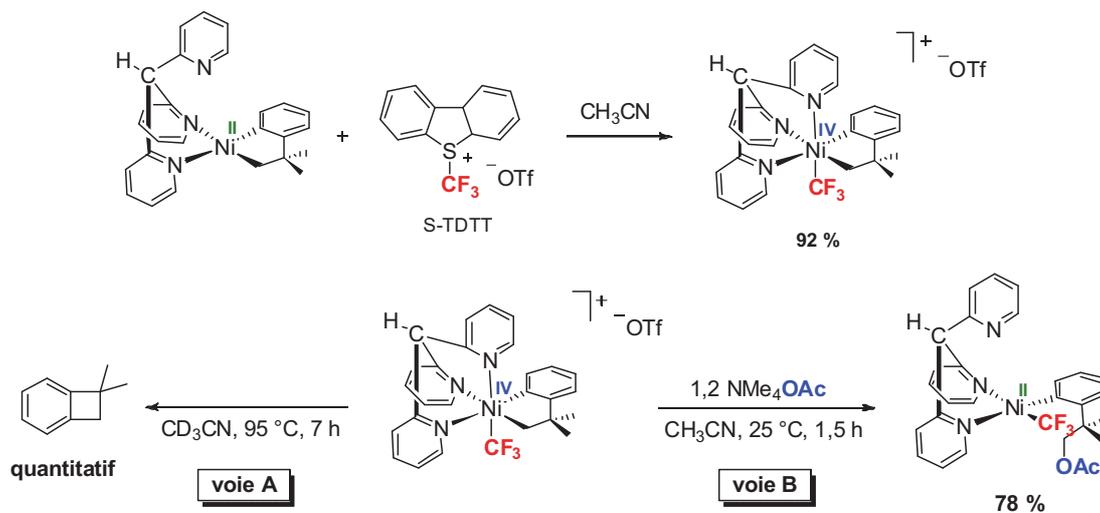


Schéma III-30 : Premier exemple d'une espèce de nickel(IV) impliquée dans une réaction de couplage croisé

Ce rendement a pu être amélioré en utilisant le ligand Tp, plus donneur. Ce complexe $[(Tp)Ni^{IV}]$ a même permis la création d'autres liaisons (C–OPh, C–SPh, C–NR₂) avec d'excellents rendements allant de 78 % à 94 %. Il s'agit là du premier exemple d'un complexe de nickel(IV) capable de promouvoir une réaction de couplage croisé.

Ce nouveau type de complexes de nickel à haut degré d'oxydation facilite donc l'élimination réductrice et permet ainsi d'envisager des réactions de couplage croisé réputées difficiles à réaliser. Ce complexe portant un groupement CF₃, la question est finalement de savoir si une espèce similaire serait capable de promouvoir la formation d'une liaison C–CF₃. Et c'est la même année que Sanford *et al.* ont finalement apporté la réponse à cette question. [112] Deux complexes de nickel(II) stabilisé par le ligand Tp et portant un ligand CF₃ et un groupement aryle, ou deux ligands CF₃ ont été étudiés (**Schéma III-31**). Dans un premier temps, si le complexe $[(Tp)Ni^{II}(CF_3)_2]$ est oxydé avec un sel d'iodonium ($[Ph_2I][BF_4]$), un complexe de nickel(IV) portant deux groupements CF₃ et un groupement aryle est obtenu avec un bon rendement (77 %). Si le deuxième complexe, $[(Tp)Ni^{II}(CF_3)(Ph)]$, est oxydé avec le réactif d'Umemoto, la même espèce de nickel(IV) est formé avec un excellent rendement (90 %). Finalement, si ce nouveau complexe est chauffé à 55 °C pendant 15 heures, l'élimination réductrice a lieu pour donner lieu à la formation du produit de couplage Ph–CF₃ avec un rendement de 76 %. Non seulement le produit de couplage est formé avec un bon rendement, mais 29 % du complexe

$[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$ (produit de départ) sont également reformés. Ceci permet raisonnable d'imaginer transformer cette réaction stœchiométrique en une réaction catalytique.

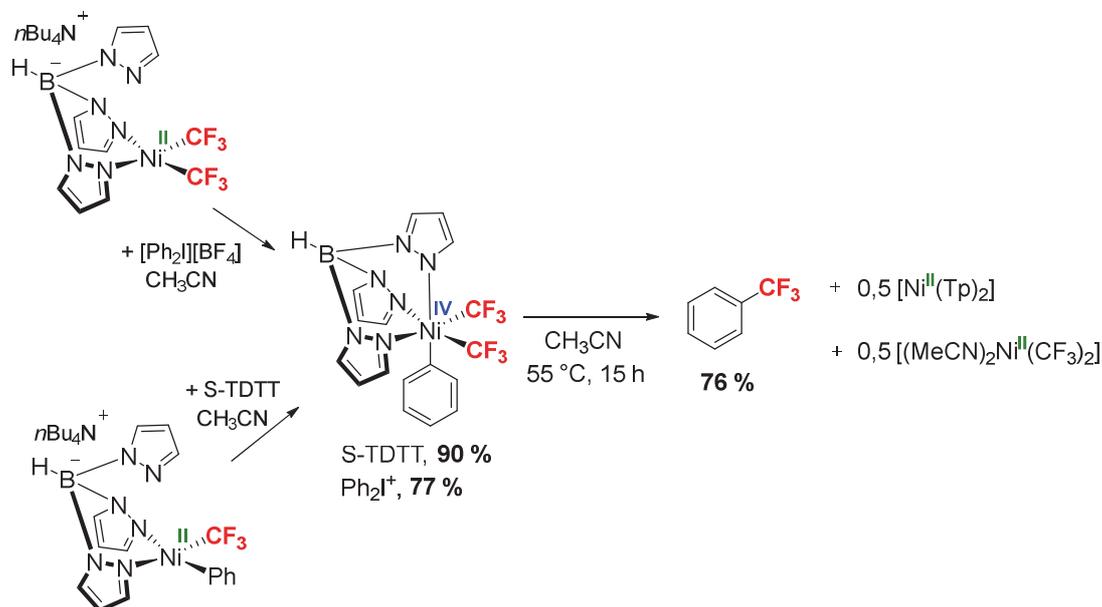


Schéma III-31 : Premier exemple de formation d'une liaison C–CF₃ à partir d'un complexe de nickel(IV)

Finalement, la même réaction a pu être conduite en utilisant le ligand *t*Bu-bipy à la place du ligand Tp. De manière très intéressante, la réaction fonctionne également, mais avec un rendement légèrement inférieur en fonction de la méthodologie utilisée (57-67 % de produit de couplage). L'avantage de ce ligand réside d'une part dans son coût (4680 €/mol pour la *t*Bu-bipy contre 19300 €/mol pour le ligand Tp), et d'autre part il permet de réaliser le couplage en seulement dix minutes à température ambiante. Cette expérience révèle que les complexes de nickel(IV) peuvent finalement être accessibles dans des conditions douces avec des ligands donneurs bidentes, moins encombrants que les ligands proposés jusqu'alors.

III.6. Remarques générales et objectifs visés

De nombreuses méthodologies pour la formation de liaisons C–CF₃ ont été développées depuis le début des années 1960. D'une part, les réactions de couplage stœchiométrique ont connu un essor considérable *via* l'utilisation de cuivre comme agent de couplage. L'étude et la compréhension de ces réactions au cuivre ont permis à Amii *et al.* de développer la première voie

de synthèse des liaisons C–CF₃ par réaction catalytique. D'autre part, la mise en évidence de la faisabilité d'une élimination réductrice entre un groupement aryle et un groupement CF₃ sur un complexe de palladium(II) par Grushin *et al.* a conduit Buchwald *et al.* à développer le premier procédé catalytique de trifluorométhylation de noyaux aromatiques au palladium. Des réactions stœchiométriques ont également été développées en utilisant du palladium comme agent de couplage, et notamment des complexes de palladium(IV) suite à la mise en évidence par les groupes de Sanford de leur capacité à promouvoir l'élimination réductrice entre un noyau aromatique et un groupement CF₃. Si toutes ces avancées sont majeures, leur non-application au niveau industriel s'explique soit par un manque de sélectivité soit par le coût parfois exorbitant d'au moins un des partenaires nécessaire au couplage.

C'est pourquoi de nouvelles méthodologies faisant appels à un métal bien plus abondant sont en cours de développement. Si les études sur l'élimination réductrice sur un complexe de nickel(II) n'ont pas permis de former le produit de couplage, l'accès à des complexes de nickel(III) ou de nickel(IV) a été envisagé dans l'idée de faciliter l'élimination réductrice comme cela a pu être observé au palladium. Pour l'isolement et l'étude de tels complexes, des ligands fortement donneurs et stériquement encombrants ont dû être utilisés. Les complexes de nickel(III) synthétisés ont d'abord permis d'apporter la preuve formelle que ces espèces étaient compétentes à la formation de liaisons « traditionnelles » de type C–C ou C–X (X = O, N, S). Puis ils ont tout récemment révélé leur capacité à promouvoir la formation de liaisons C–CF₃. Finalement les complexes de nickel(IV) décrits par Sanford *et al.* ont permis de confirmer qu'il fallait également compter sur le nickel comme agent de couplage permettant la création de liaisons C–CF₃.

L'objectif de ce travail sera d'élaborer une méthodologie de synthèse innovante d'espèces de nickel de haute valence de type [Ni–R_f]. Ils devront alors servir de plateformes pour l'étude de faisabilité de la réaction de trifluorométhylation de noyaux aromatiques *via* un mécanisme de type Ni(IV)/Ni(II). Une étude physicochimique approfondie ainsi que leur étude structurale par diffraction des rayons X sera réalisée afin de mieux appréhender la réactivité des nouveaux complexes.

Références bibliographiques

- [1] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.
- [2] R. D. Taylor, M. Maccoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
- [3] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 237–432.
- [4] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [5] T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214–8264.
- [6] T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470–477.
- [7] I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Chichester, U.K., **2009**.
- [8] T. Fujimoto, F. Becker, T. Ritter, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1041–1044.
- [9] E. Lee, J. M. Hooker, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17456–17458.
- [10] O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521.
- [11] I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754–757.
- [12] T. Besset, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 16830–16845.
- [13] J. L. Clavel, B. Langlois, C. Wakselman, M. Tordeux, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **1991**, *59*, 129–132.
- [14] B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525–7528.
- [15] Y. Li, C. Li, W. Yue, W. Jiang, R. Kopecek, J. Qu, Z. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2374–2377.
- [16] M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6566–6666.
- [17] W. R. J. Dolbier, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557–1584.
- [18] J. J. Dysdale, D. D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5111–5115.
- [19] G. V. D. Tiers, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5513.
- [20] N. Nebra, V. V Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16998–17001.

- [21] P. S. Fier, J. Luo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2552–2559.
- [22] L. Chu, F. L. Qing, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1513–1522.
- [23] R. P. Hughes, in *Adv. Organomet. Chem. Vol. 31* (Ed.: R. West), **1990**, pp. 183–267.
- [24] J. A. Morrison, in *Adv. Organomet. Chem. Vol. 35* (Ed.: R. West), **1993**, pp. 211–239.
- [25] J. Goodman, V. V. Grushin, R. B. Larichev, S. A. MacGregor, W. J. Marshall, D. C. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12013–12026.
- [26] J. Goodman, V. V. Grushin, R. B. Larichev, S. A. Macgregor, W. J. Marshall, D. C. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4236–4238.
- [27] D. W. Davis, M. S. Banna, D. A. Shirley, *J. Chem. Phys.* **1974**, *60*, 237.
- [28] J. A. Pople, M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4253–4261.
- [29] S. A. Holmes, T. D. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2337–2341.
- [30] H. Huang, A. L. Rheingold, R. P. Hughes, *Organometallics* **2010**, *29*, 3672–3675.
- [31] A. G. Algarra, V. V. Grushin, S. A. Macgregor, *Organometallics* **2012**, *31*, 1467–1476.
- [32] Même si ce modèle nous semble pertinent, il est important de noter ici que certains rapports sont en désaccord avec ce constat. C'est notamment le cas de Menjón *et al.* qui préfèrent voir le groupement CF₃ comme un ligand dur et fortement électro-attracteur : M. A. García-Monforte, S. Martínez-Salvador, B. Menjón, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 4945–4966.
- [33] V. C. R. Mcloughlin, J. Thrower, *Manufacture of Organic Compounds Containing Fluorine*, **1968**, U.S. Patent 3408411.
- [34] V. C. R. Mcloughlin, J. Thrower, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5921–5940.
- [35] Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4095–4096.
- [36] J. Leroy, C. Wakselman, *J. Fluor. Chem.* **1988**, *40*, 23–32.
- [37] K. J. Gould, C. N. Manners, D. W. Payling, J. L. Suschitzky, E. Wells, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1445–1453.
- [38] M. Koyama, T. Takagi, A. Ando, I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1466–1474.

- [39] M. H. Potashman, J. Bready, A. Coxon, T. M. Demelfi, L. DiPietro, N. Doerr, D. Elbaum, J. Estrada, P. Gallant, J. Germain, et al., *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4351–4373.
- [40] K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 1719–1720.
- [41] H. Suzuki, Y. Yoshida, A. Osuka, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 135–136.
- [42] G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes, D. G. Parker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 921–926.
- [43] B. R. Langlois, N. Roques, *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 1318–1325.
- [44] Q.-Y. Chen, S.-W. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 705–706.
- [45] F.-L. Qing, J. Fan, *J. Fluor. Chem.* **1999**, *96*, 159–161.
- [46] E. A. Véliz, O. M. Stephens, P. A. Beal, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2969–2971.
- [47] L. M. Jin, L. Chen, J. J. Yin, J. M. Zhou, C. C. Guo, Q. Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 527–536.
- [48] K. Shibata, M. Yoshida, T. Doi, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1674–1677.
- [49] J. C. Barrow, M. T. Bilodeau, C. D. Cox, J. C. Hartnett, N. R. Kett, Y. Li, P. Manley, J. Melamed, W. D. Shipe, B. W. Trotter, et al., *Preparation of Quinolone Derivatives as Neuropeptide S Receptor Antagonists*, **2010**, WO 2010056564.
- [50] H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91–94.
- [51] G. G. Dubinina, J. Ogikubo, D. A. Vicic, *Organometallics* **2008**, *970*, 6233–6235.
- [52] G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600–8601.
- [53] O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. Martínez Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655–7659.
- [54] H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793–3798.
- [55] J. Morstein, H. Hou, C. Cheng, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8054–8057.
- [56] M. G. Mormino, P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1744–1747.

- [57] A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901–20913.
- [58] H. Wang, D. A. Vicic, *Synlett* **2013**, *24*, 1887–1898.
- [59] P. Novák, A. Lishchynskiy, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767–7770.
- [60] A. I. Konovalov, A. Lishchynskiy, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13410–13425.
- [61] J. Jover, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4389–4397.
- [62] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, *23*, 3398–3416.
- [63] V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4632–4641.
- [64] V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644–12645.
- [65] P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 895–904.
- [66] P. L. Alsters, P. F. Engel, M. P. Hogerheide, M. Copijn, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1993**, *12*, 1831–1844.
- [67] N. D. Ball, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3796–3797.
- [68] A. J. Canty, *Dalton Trans.* **2009**, 10409–10417.
- [69] A. R. Dick, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12790–12791.
- [70] Y. Ye, N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14682–14687.
- [71] N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878–2879.
- [72] N. D. Ball, J. B. Gary, Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7577–7584.
- [73] M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909–1911.
- [74] M. Inoue, K. Araki, K. Kawada, *Inoue - Patent 2009 - Japan*, **2009**, JP 2009-234921.
- [75] E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. a Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679–1681.

- [76] B. P. Fors, D. A. Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13552–13554.
- [77] D. A. Watson, M. Su, G. Teveroskiy, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *325*, 1661–1664.
- [78] A. C. Sather, H. G. Lee, V. Y. De La Rosa, Y. Yang, P. Müller, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13433–13438.
- [79] A. Maleckis, M. S. Sanford, *Organometallics* **2014**, *33*, 2653–2660.
- [80] B. L. Tóth, S. Kovács, G. Sályi, Z. Novák, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1988–1992.
- [81] K. Natte, R. V. Jagadeesh, L. He, J. Rabeah, J. Chen, C. Taeschler, S. Ellinger, F. Zaragoza, H. Neumann, A. Brückner, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2782–2786.
- [82] S. Klaus, H. Neumann, A. Zapf, D. Strübing, S. Hübner, J. Almena, T. Riermeier, P. Groß, M. Sarich, W. R. Krahnert, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 154–158.
- [83] J. Chen, K. Natte, A. Spannenberg, H. Neumann, P. Langer, M. Beller, X. F. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7579–7583.
- [84] S. Komiya, Y. Abe, A. Yamamoto, T. Yamamoto, *Organometallics* **1983**, *2*, 1466–1468.
- [85] G. G. Dubinina, W. W. Brennessel, J. L. Miller, D. A. Vicic, *Organometallics* **2008**, *27*, 3933–3938.
- [86] J. Jover, F. M. Miloserdov, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, F. Maseras, *Organometallics* **2014**, *33*, 6531–6543.
- [87] Y. Aihara, M. Tobisu, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15509–15512.
- [88] C. Amatore, A. Jutand, *Organometallics* **1988**, *7*, 2203–2214.
- [89] G. D. Jones, J. L. Martin, C. McFarland, O. R. Allen, R. E. Hall, A. D. Haley, R. J. Brandon, T. Konovalova, P. J. Desrochers, P. Pulay, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175–13183.
- [90] J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436.

- [91] V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8790–8795.
- [92] T. T. Tsou, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7547–7560.
- [93] B. Zheng, F. Tang, J. Luo, J. W. Schultz, N. P. Rath, L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6499–6504.
- [94] Y. Yamaguchi, H. Ichioka, A. Klein, W. W. Brennessel, D. A. Vivic, *Organometallics* **2012**, *31*, 1477–1483.
- [95] C. P. Zhang, H. Wang, A. Klein, C. Biewer, K. Stirnat, Y. Yamaguchi, L. Xu, V. Gomez-Benitez, D. A. Vivic, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8141–8144.
- [96] F. Tang, N. P. Rath, L. M. Mirica, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3113–3116.
- [97] S. Yu, Y. Dudkina, H. Wang, K. V. Kholin, M. K. Kadirov, Y. H. Budnikova, D. A. Vivic, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19443–19446.
- [98] P. T. Kaplan, L. Xu, B. Chen, K. R. McGarry, S. Yu, H. Wang, D. A. Vivic, *Organometallics* **2013**, *32*, 7552–7558.
- [99] W. Zhou, N. P. Rath, L. M. Mirica, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 8693–8695.
- [100] W. Zhou, J. W. Schultz, N. P. Rath, L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7604–7607.
- [101] W. Zhou, S. Zheng, J. W. Schultz, N. P. Rath, L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5777–5780.
- [102] J. R. Bour, N. M. Camasso, E. A. Meucci, J. W. Kampf, A. J. Canty, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16105–16111.
- [103] H.-F. Klein, A. Bickelhaupt, T. Jung, G. Cordier, *Organometallics* **1994**, *13*, 2557–2559.
- [104] H. Klein, A. Bickelhaupt, M. Lemke, H. Sun, A. Brand, T. Jung, C. Ro, U. Flo, W. Strasse, *Organometallics* **1997**, *16*, 668–676.
- [105] M. Carnes, D. Buccella, J. Y. C. Chen, A. P. Ramirez, N. J. Turro, C. Nuckolls, M. Steigerwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 290–294.

- [106] V. Dimitrov, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2631–2633.
- [107] J. L. Robbins, N. Edelstein, B. Spencer, J. C. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1882–1893.
- [108] H. F. Klein, P. Kraikivskii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 260–261.
- [109] U. Kolle, F. Khouzami, H. Lueken, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1178–1196.
- [110] R. Mitra, K.-R. Pörschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7488–7490.
- [111] N. M. Camasso, M. S. Sanford, *Science* **2015**, *347*, 1218–1220.
- [112] J. R. Bour, N. M. Camasso, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8034–8037.

*Chapitre IV – Synthèse de complexes de
nickel à haute valence et application à la
trifluorométhylation de noyaux
aromatiques*

IV.1. Vers une voie d'accès généralisable aux complexes de nickel à haute valence

Le troisième chapitre a montré qu'à ce jour, il n'existe que deux méthodes permettant de former des liaisons C–R_f (R_f = F, CF₃) impliquant des complexes de nickel. En effet, Vivic *et al.* dans un premier temps [1], puis Sanford *et al.* [2–4], ont très récemment montré qu'il était possible de synthétiser des complexes à haute valence de nickel(III) et de nickel(IV) portant des ligands CF₃ et que ces complexes peuvent être compétents à la formation de liaisons C–R_f.

En 2012, Ritter *et al.* ont développé une approche stœchiométrique similaire pour la fluoration de composés aromatiques (**Schéma IV-1**). [5] Ils ont ainsi démontré que lorsqu'un complexe de nickel(II) portant un groupement aryle est mis présence d'un réactif d'iode hypervalent (oxydant) et de tétrabutylammonium difluorotriphénylsilicate (TBAT), le composé aryle fluoré peut être obtenu instantanément avec un bon rendement. Il est important de remarquer que le ¹⁸F est très largement inséré sur des molécules d'intérêt biologique pour le radiomarquage dans le cadre de la technique d'imagerie TEP (Tomoscintigraphie par Emission de Positons). [5] La problématique réside essentiellement dans le très court temps de demi-vie du ¹⁸F (t_{1/2} = 110 min). Il est ainsi nécessaire de développer des méthodologies permettant de créer une liaison C–F quasi-instantanément et à basse température. C'est pourquoi la voie d'accès aux liaisons C–F développée par Ritter *et al.* connaît déjà des applications en chimie médicinale. [5,6]

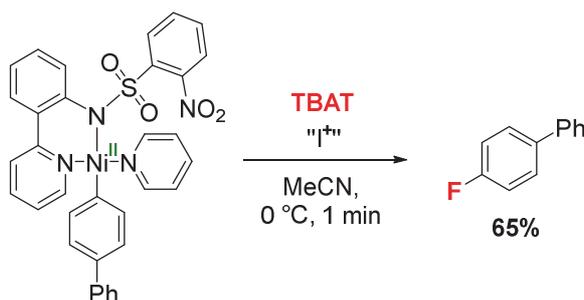
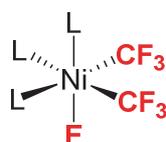


Schéma IV-1 : Fluoration de cycles aromatiques via l'implication supposée d'un complexe de nickel à haute valence

Si aucune espèce à haute valence n'a été isolée, c'est en revanche la première réaction dans laquelle l'implication d'un complexe de nickel(IV) de type [Ni^{IV}F(Ar)] est fortement supposée. A ce jour, aucune espèce de nickel(IV) portant un atome de fluor n'a pu être isolée ou caractérisée.

De fait, la capacité d'espèces de type $[\text{Ni}^{\text{IV}}\text{F}]$ à promouvoir des réactions de couplage reste inconnue.

Partant de ce constat, notre approche a consisté à développer des complexes de nickel à haute valence portant à la fois des groupements CF_3 et un atome de fluor (**Schéma IV-2**). En effet, l'accès à ce type de complexes de nickel permet d'envisager la fonctionnalisation de nombreux composés organiques tels que des acides boroniques ou bien des silanes en tirant partie de la forte affinité du bore et du silicium pour le fluor.



L = MeCN, py, bipy,...

Schéma IV-2 : Complexe de nickel cible portant un atome de fluor et deux groupements CF_3

Pour atteindre ce type de complexe cible, nous avons choisi de nous baser sur l'utilisation de ligands azotés simples tels que l'acétonitrile, la pyridine, la bipyridine et la terpyridine et d'associer ces différents ligands au complexe décrit par Vicić *et al.* portant deux groupements CF_3 (cf. III.5.2). [1] Nous avons de plus choisi d'utiliser des oxydants fluorés pour insérer l'atome de fluor sur le métal et ainsi former des espèces de nickel à haute valence (**Schéma IV-3**).

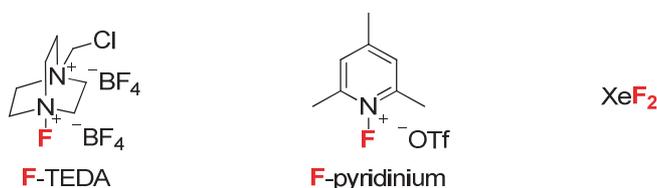


Schéma IV-3 : Oxydants fluorés utilisés

IV.2. Synthèse des espèces de type $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{CF}_3)_2]$

Les différents précurseurs de nickel(II) ont été obtenus à partir du même précurseur $[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$ décrit par Vicić *et al.* en 2013. [1] Puisque la synthèse de ce complexe n'a été reportée que sur une petite échelle (~ 200 mg), il nous est rapidement apparu qu'il était nécessaire de définir une méthodologie de synthèse permettant l'isolement d'une plus grande quantité de ce

dernier. C'est pourquoi la synthèse de ce complexe a tout d'abord été optimisée (**Schéma IV-4**). Deux équivalents de fluorure d'argent (AgF) et 2,5 équivalents de réactif de Ruppert-Parkash sont mis en réaction dans l'acétonitrile à l'abri de la lumière pour 30 minutes pour former le complexe $[\text{Ag}(\text{CF}_3)(\text{CH}_3\text{CN})_x]$. C'est la formation d'une liaison Si-F très forte (146 kcal/mol) qui sert ici de force motrice à la réaction. [7-9] Un équivalent du complexe $[(\text{DME})\text{NiBr}_2]$ est alors ajouté dans le milieu réactionnel et une solution jaune accompagné d'une suspension grise se forment. La transmétallation se produit rapidement pour former le complexe $[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.1**. Cette étude a permis de développer une voie d'accès à ce complexe sur une échelle multi-grammes et ainsi obtenir jusqu'à 5 grammes de composé isolé sous la forme d'une poudre jaune avec un très bon rendement ($\eta = 80\%$, cf. *Experimental Part*).

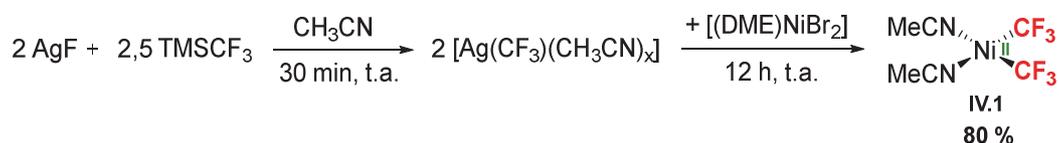


Schéma IV-4 : Synthèse du complexe $[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.1**

Les ligands acétonitrile (MeCN) peuvent ensuite être déplacés par réaction d'échange de ligands en présence de pyridine (py) ou de bipyridine (bipy) dans le THF (**Schéma IV-5**). Après précipitation au pentane et lavage à l'Et₂O puis au pentane, le complexe portant deux noyaux pyridine a pu être isolé avec un très bon rendement de 93% sous la forme d'une poudre couleur crème. En suivant la même procédure, le complexe portant le ligand bipyridine a été obtenu avec un excellent rendement de 97% sous la forme d'une poudre jaune canari.

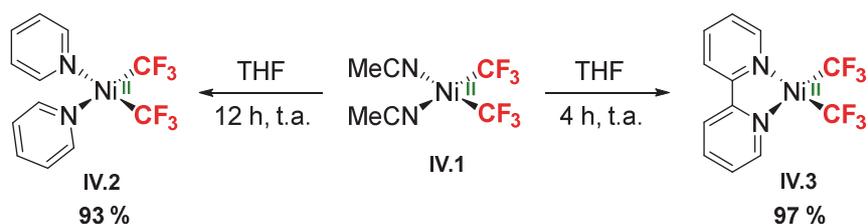


Schéma IV-5 : Synthèse des complexes $[(\text{py})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.2** et $[(\text{bipy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.3**

Comme tout complexe de nickel(II) de type ML₄, les deux complexes obtenus de configuration électronique d⁸ à 16 électrons peuvent présenter soit une géométrie plan carré et être diamagnétique (S = 1), soit une géométrie de type tétraédrique et être paramagnétique (S = 3). La première conformation est en générale la plus favorable, si bien qu'il est possible d'observer leur signature par spectroscopie RMN. Ainsi, les spectres RMN ¹⁹F des complexes **IV.2** et **IV.3**

présentent un singulet à -27,6 et -26,9 ppm respectivement. Ces déplacements chimiques sont caractéristiques de groupements CF_3 liés à un atome de nickel. Le spectre RMN ^1H montre que la pyridine est coordonnée au centre métallique puisque les protons en position *ortho* sont relativement déblindés (9,07 ppm *vs.* 8,61 ppm pour la pyridine « libre »). De même, le spectre RMN ^1H obtenu pour le complexe **IV.3** montre que la bipyridine est coordonnée au nickel puisque les protons situés en position *para* sont déblindés (8,15 ppm *vs.* 7,66 ppm pour la bipyridine « libre »).

Des monocristaux ont pu être obtenus par évaporation lente d'une solution saturée des complexes dans le THF. Les structures résolues par diffraction des rayons X ont clairement montré qu'en phase solide, les complexes $[(\text{py})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.2**, et $[(\text{bipy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.3**, présentent tous deux une géométrie de type plan carrée (*Schéma IV-6*). Il est à noter que le complexe **IV.3** présente une légère distorsion de sa géométrie plan carré. En effet, les groupements CF_3 se trouvent de part et d'autre du plan défini par les atomes N1, Ni1 et N2 et l'angle entre ce plan, l'atome Ni1 et C1 ou C2 est d'environ 16° .

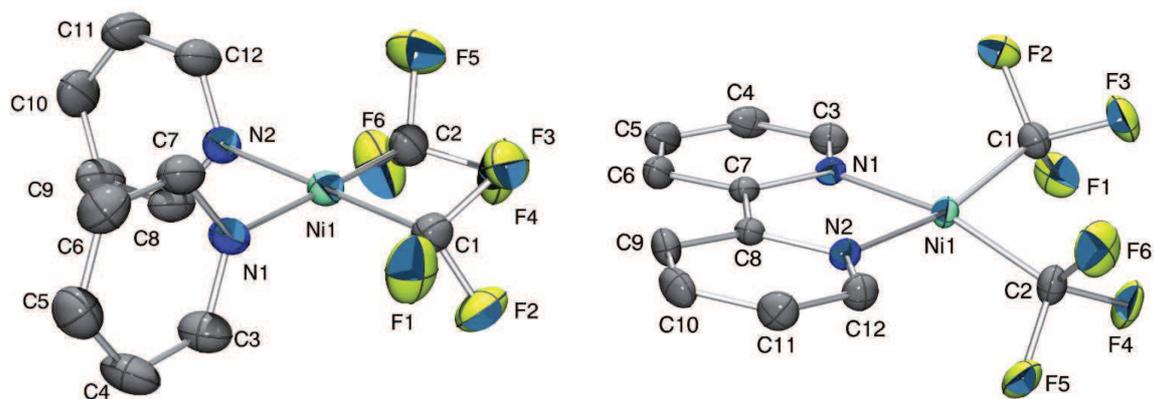


Schéma IV-6 : Structures des complexes $[(\text{py})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.2**, et $[(\text{bipy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.3**, obtenues par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Les atomes d'hydrogène n'ont pas été indiqués pour plus de clarté. Longueurs de liaisons [Å] et angles [$^\circ$] caractéristiques : **IV.2** : Ni1–N1 1,932(2); Ni1–N2 1,949(2); Ni1–C1 1,890(3); Ni1–C2 1,897(3); C1–Ni1–C2 91,32(11); N1–Ni1–N2 87,47(9); C1–Ni1–N2 178,25(10) ; **IV.3** : Ni1–N1 1,9671(19); Ni1–N2 1,9703(19); Ni1–C1 1,900(2); Ni1–C2 1,896(2); C2–Ni1–C1 89,40(11); N1–Ni1–N2 82,51(8); C1–Ni1–N2 163,39(10).

En phase liquide, les deux complexes peuvent être observés en RMN et présentent un singulet en RMN ^{19}F . Toutefois, si les spectres RMN obtenus pour le complexe **IV.3** le sont avec

une bonne résolution, le complexe portant deux pyridines semble présenter un équilibre entre sa forme plan carré et sa forme tétraédrique (**Schéma IV-7**). En effet, le spectre obtenu par spectroscopie RMN ^1H dans le DMSO- d_6 présente des résonances élargies, avec une largeur de raie à mi-hauteur de l'ordre de 18 Hz, qui peut être expliquée par la présence d'une faible quantité d'espèces paramagnétiques en solution correspondant à la forme tétraédrique du complexe **IV.2**.

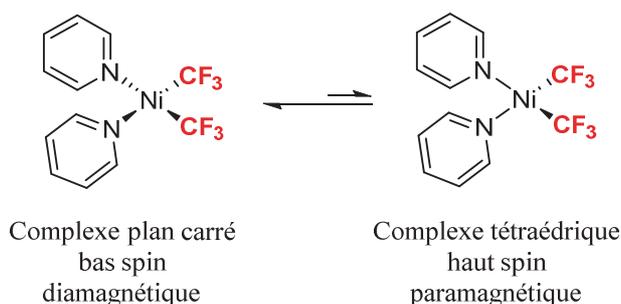


Schéma IV-7 : Équilibre entre les conformations plan carré et tétraédrique du complexe **IV.2**

Le complexe portant un ligand terpyridine (terpy) $[(\text{terpy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.4**, a également été synthétisé en suivant la procédure décrite par Vicic *et al.* [1] L'oxydation de ces complexes a alors pu être étudiée.

IV.3. Oxydation vers des complexes de nickel(III)

IV.3.1. Synthèse d'un complexe dimérique de nickel(III)

Dans un premier temps, l'étude a porté sur l'oxydation du complexe $[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$. Pour ce faire, on met en présence 1,05 équivalents de Selectfluor[®] (F-TEDA) et 1 équivalent du complexe **IV.1** dans l'acétonitrile à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (**Schéma IV-8**). La solution prend instantanément une couleur violette. Aucun signal n'est obtenu par RMN ^{19}F , ce qui laisse penser qu'une espèce paramagnétique a été formée. Il est à noter que la même réactivité est observée si l'oxydant fluoré utilisé est le triflate de N-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium (F-pyridinium).

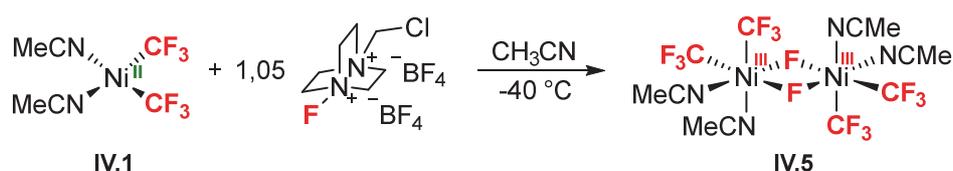


Schéma IV-8 : Synthèse du complexe $\{[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})_2\}$, **IV.5**

Si ce complexe est instable et se dégrade en solution à température ambiante, il peut être conservé sous atmosphère inerte à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant plusieurs jours. L'espèce $\{[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})_2\}$, **IV.5**, peut être cristallisée par évaporation lente à $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ d'une solution du complexe dans un mélange MeCN/toluène/éther de pétrole (1:3:1). Les cristaux violets ainsi obtenus peuvent être isolés et le complexe **IV.5** peut être conservé à température ambiante sous la forme d'un solide violet avec un bon rendement de 79 %. Des cristaux violets de bonne qualité ont ainsi pu être analysés par diffraction des rayons X (*Schéma IV-9*). Cette analyse a permis de mettre en évidence une espèce dimérique de nickel(III) portant deux groupements CF_3 sur chaque atome de nickel et deux atomes de fluor pontant. Une géométrie octaédrique, présentant une légère distorsion, centrée sur chaque atome de nickel peut être observée. La distance Ni1–N2 de $1,995(3)\text{ \AA}$ est beaucoup plus courte que la distance Ni1–N1 de $2,122(3)\text{ \AA}$. Cet écart s'explique par la présence d'un groupement CF_3 σ -donneur/ π -accepteur en *trans* de l'atome N2 et est similaire à ce qui a récemment été observé par les groupes de Vicić et Mirica.^[1,10,11] La distance Ni1–C1 de l'ordre de $1,940(4)\text{ \AA}$ se situe entre les valeurs habituellement observées pour les liaisons Ni– CF_3 dans des complexes de nickel(II) ($1,899\text{ \AA}$)^[1] et de nickel(IV) ($1,986\text{ \AA}$)^[3] et est légèrement inférieur à la valeur reportée par Mirica *et al.* ($1,960\text{ \AA}$) pour un complexe de nickel(III).^[11] Cette différence peut s'expliquer par le ligand tétradente (*t*BuN₄) très fortement donneur utilisé par ce dernier. Dans le cas de ce complexe, l'oxydant fluoré permet donc une oxydation à un électron du nickel, probablement *via* transfert d'un radical F[•] vers le centre métallique. Il s'agit là du premier exemple d'un complexe de nickel à haute valence portant deux ligands CF_3 et un atome de fluor par centre métallique et le premier complexe de nickel(III) de type $[\text{Ni}^{\text{III}}\text{R}_f]$ qui ne nécessite pas l'utilisation de ligands fortement donneurs et encombrants.

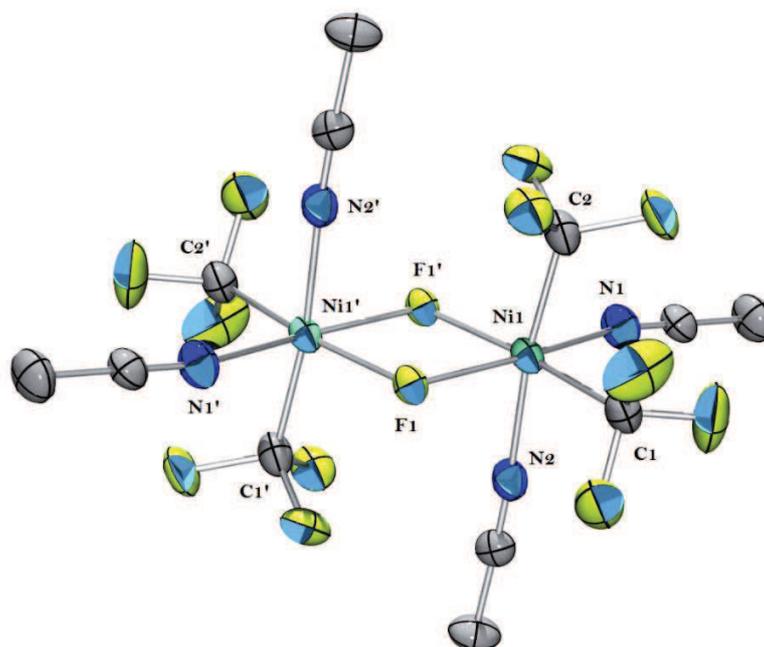


Schéma IV-9 : Structure du complexe $\{[(MeCN)_2Ni(CF_3)_2](\mu-F)_2\}$, **IV.5**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Les atomes d'hydrogène n'ont pas été indiqués pour plus de clarté. Longueurs de liaisons [Å] et angles [$^\circ$] caractéristiques : Ni1–N1 2,122(3); Ni1–N2 1,995(3); Ni1–C1 1,940(4); Ni1–C2 1,932(4); Ni1–F1' 1,946(2); Ni1–F1 2,0439(19); C1–Ni1–N1 97,04(16); C2–Ni1–N2 172,84(16); F1–Ni1–F1' 77,56(8); Ni1–F1–Ni1' 102,44(8).

En collaboration avec le Dr. G. Nocton du Laboratoire de Chimie Moléculaire (Ecole polytechnique, Palaiseau), le complexe **IV.5** a pu être analysé par SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) (**Schéma IV-10**). Cette analyse a permis de confirmer que le complexe **IV.5** est bien paramagnétique et qu'il présente un moment magnétique de $3.03 \mu_B$ correspondant à deux électrons célibataires centrés sur les métaux. Aucun couplage antiferromagnétique entre les deux atomes de nickel n'a été observé. Une analyse par spectroscopie de RPE a par ailleurs été effectuée sur un échantillon du complexe **IV.5** en solution gelée à 120 K (**Schéma IV-10**). Le spectre ainsi obtenu a confirmé la présence d'une seule espèce paramagnétique en solution présentant un couplage hyperfin entre un atome de nickel et deux atomes d'azote ainsi qu'une valeur de g_{moyen} de l'ordre de 2,13, valeur cohérente avec ce qui est habituellement reporté pour des complexes de nickel(III).^[1,10,11] Cette valeur est également représentative d'une SOMO (Single Occupied Molecular Orbital) « purement » centrée sur le

métal. [12-14] Ensemble, ces analyses montrent qu'on a une espèce dans son état triplet sous forme solide et que cette espèce reste dimérique en solution.

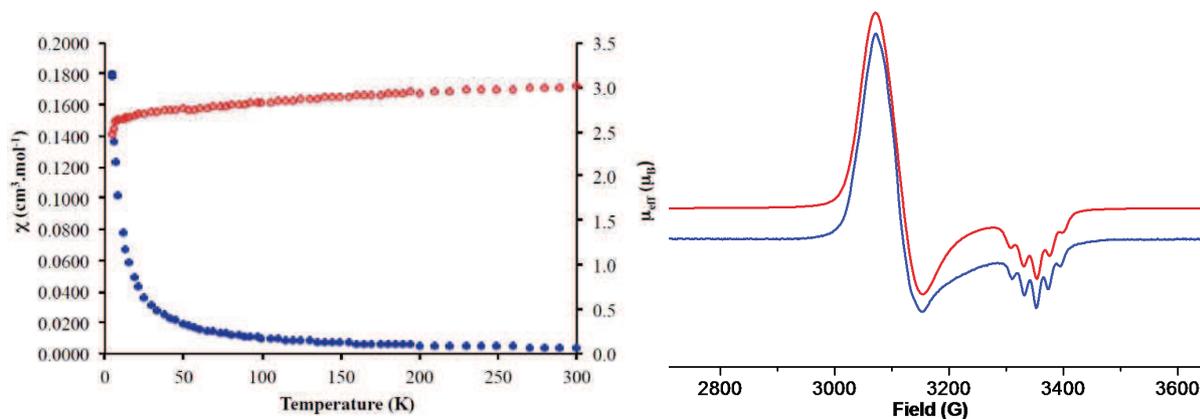


Schéma IV-10 : Hystérèse obtenu par SQUID (gauche) ; spectre RPE (droite, ligne bleue) d'une solution gelée (3:1 PrCN:MeCN) obtenu à 120 K du complexe **IV.5** et spectre simulé (ligne rouge) à partir des données suivantes : $g_x = 2,206$, $g_y = 2,168$, $g_z = 2,018$ ($A_{2N} = 23$ G).

Des calculs DFT ont également été réalisés afin de rationaliser la structure de ce complexe. Pour commencer, l'énergie des états singulet et triplet du complexe **IV.5** portant les ligands CF_3 en position axiale et équatoriale ont été calculés (**Schéma IV-11**). La distance Ni1–N1 est par exemple très différente entre les deux états puisqu'elle est beaucoup plus courte dans son état singulet que dans son état triplet (**Tableau IV-1**). Les différences sont beaucoup moins importantes pour les autres distances (*cf.* Ni1–N2 ou Ni1–C1). En comparant avec la structure obtenue par diffraction des rayons X, la distance Ni1–N1 est assez mal reproduite : 2,122(3) Å *vs.* 2,04 Å et 2,18 Å dans les états singulet et triplet respectivement. La distance calculée pour l'état triplet est toutefois plus proche de la réalité. De plus, les autres distances sont en excellent accord avec les distances calculées pour l'état triplet. Par ailleurs, les angles sont également bien plus en accord entre la géométrie calculée dans son état triplet et la structure obtenue par diffraction des rayons X.

Tableau IV-1 : Comparaison des longueurs de liaison (en Å) et des angles (en °) entre les structures calculées dans leur état singulet et triplet et la structure obtenue par diffraction des rayons X

Distance/Angle	Ni _{ax-eq} ^s	Ni _{ax-eq} ^t	IV.5
Ni1-N1	2,040	2,181	2,122(3)
Ni1-N2	1,991	2,012	1,995(3)
Ni1-C1	1,963	1,950	1,940(4)
Ni1-C2	1,919	1,964	1,932(4)
Ni1-F1	1,991	1,958	1,946(19)
Ni1-F1'	2,007	2,042	2,044(2)
C1-Ni1-N1	104,57	99,83	97,04(16)
C2-Ni1-N2	173,88	171,38	172,84(16)
F1-Ni1-F1'	73,17	77,71	77,56(8)
Ni1-F1-Ni1'	106,83	102,29	102,44(8)

Du point de vue énergétique, ces calculs montrent que le complexe Ni_{ax-eq}^t est beaucoup plus stable que le complexe Ni_{ax-eq}^s, de 43,1 kcal/mol (**Schéma IV-11**). Ainsi, les calculs théoriques permettent de rationaliser les résultats obtenus expérimentalement et le complexe **IV.5** est bien plus stable dans son état triplet avec les ligands CF₃ en position axiale/équatoriale. Une telle stabilité peut s'expliquer par la variation des angles F1-Ni1-F1' et Ni1-F-Ni1' (et donc de la distance Ni1-Ni1') qui implique une modification du recouvrement orbitalaire entre l'atome de nickel et les fluors pontant.

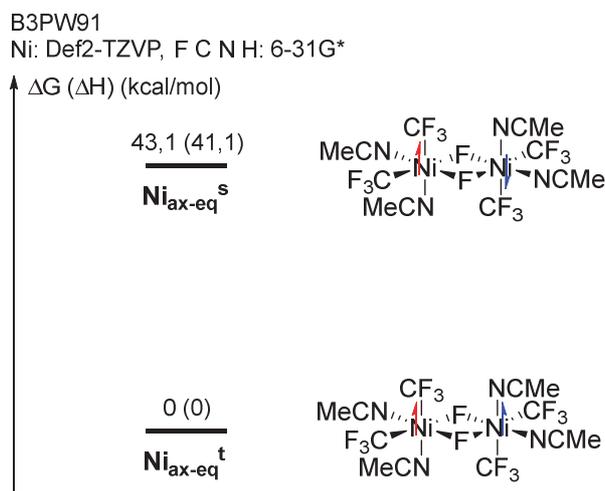


Schéma IV-11 : Différence d'énergie entre les complexes calculés Ni_{ax-eq} dans l'état triplet et dans l'état singulet

Les orbitales de Köhn-Sham de l'espèce $\text{Ni}_{\text{ax-eq}}^{\dagger}$ sont représentées en *Schéma IV-12*. Ces calculs permettent de mettre en évidence la présence des électrons célibataires non appariés sur les orbitales α SOMO et α SOMO-1 (Single Occupied Molecular Orbital). L'orbitale α SOMO représente un dimère « en phase » des orbitales du fragment $\{\text{Ni}(\text{CF}_3)_2(\text{MeCN})_2\text{F}_2\}$, constitué d'interactions anti-liantes $\sigma_{\text{Ni-CF}_3}^*$, $\sigma_{\text{Ni-NMe}}^*$ et $\sigma_{\text{Ni-F}}^*$. Ainsi dans cette SOMO, les orbitales d_{z^2} des deux atomes de nickel sont en phase. L'orbitale α SOMO-1 représente quant à elle ce même dimère de fragment en interaction en « anti-phase ». Les orbitales d_{z^2} des centres métalliques sont en anti-phase. Un léger désaxement de l'orbitale π des atomes de fluor dans le cas de l'orbitale α SOMO-1 permet d'expliquer sa relative stabilité par rapport à l'orbitale α SOMO.

L'ensemble de cette étude permet ainsi de rationaliser d'une part la structure obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal et de confirmer la stabilité de l'état triplet du complexe **IV.5**, mais également de corroborer les résultats obtenus pour l'analyse par spectroscopie de RPE.

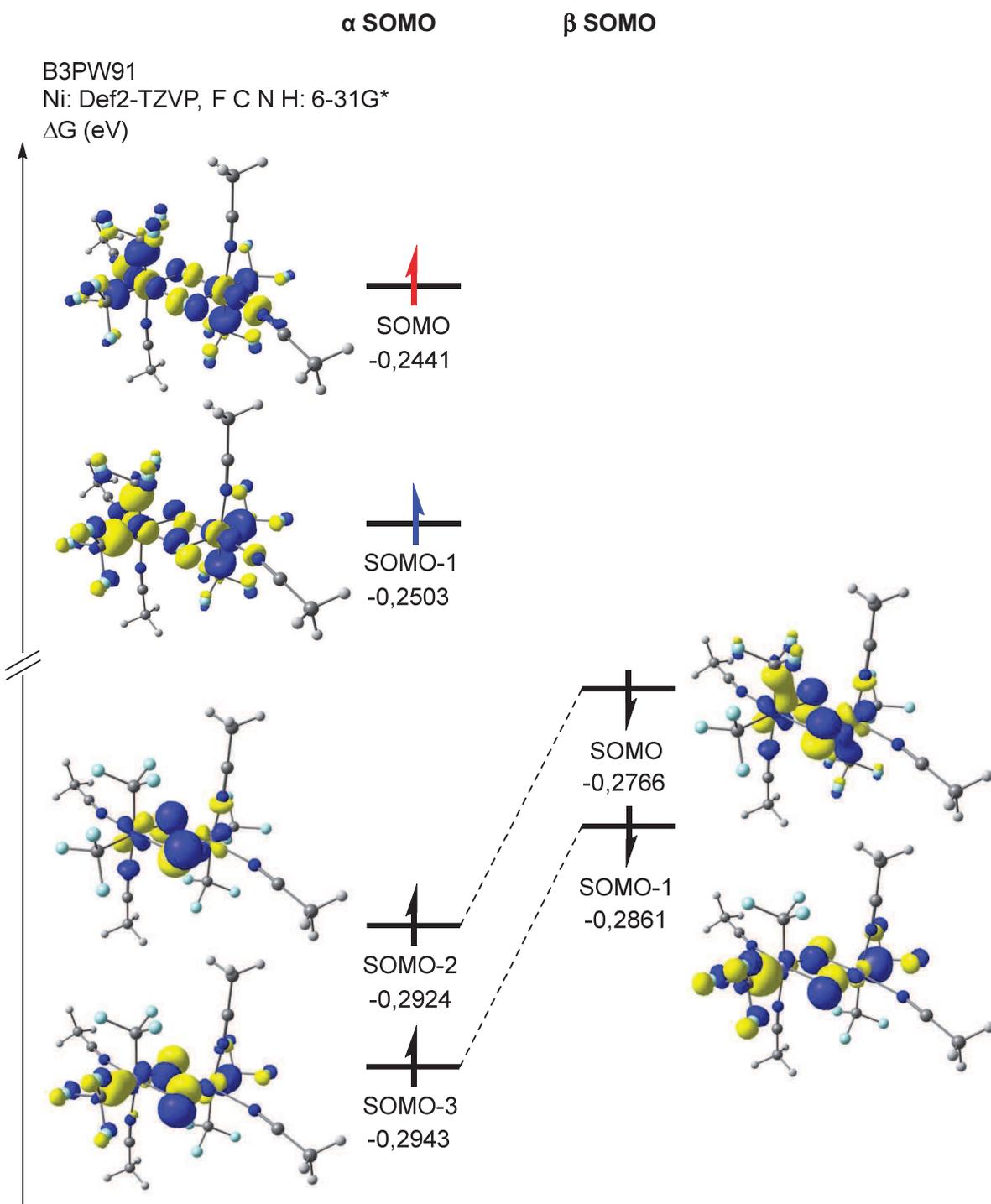


Schéma IV-12 : Représentation de la densité électronique de certaines orbitales SOMO du complexe

Ni_{ax-eq}^t

IV.3.2. Synthèse de monomères de nickel(III)

IV.3.2.1. Oxydation du complexe [(bipy)Ni(CF₃)₂], IV.3

L'oxydation du complexe portant un ligand 2,2'-bipyridine, **IV.3**, a ensuite été étudiée de la même manière que précédemment (*Schéma IV-13*). Dans ce cas, si on fait réagir 1 équivalent du complexe **IV.3** ou du complexe **IV.4** avec 1,05 équivalents de F-TEDA dans l'acétonitrile à -40 °C, une solution bleue encre est instantanément obtenue.

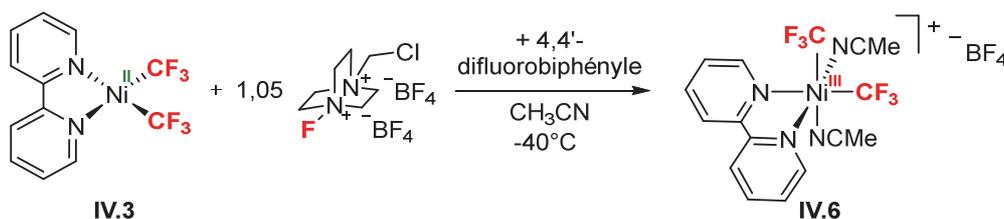


Schéma IV-13 : Synthèse du complexe [(bipy)(MeCN)₂Ni(CF₃)₂]⁺ BF₄⁻, **IV.6**

Cette espèce se dégrade en solution à température ambiante, mais peut être conservée à basse température (-35 °C) sur plusieurs semaines au moins. Si de l'Et₂O est diffusé lentement dans une solution saturée acétonitrile/THF de ce complexe **IV.6**, des cristaux bleus de bonne qualité peuvent être obtenus et analysés par diffraction des rayons X sur monocristal (*Schéma IV-14*). Le cliché de diffraction des rayons X permet d'observer que le complexe **IV.6** adopte une géométrie octaédrique et que deux ligands acétonitrile complètent la sphère de coordination du métal. La distance moyenne entre le centre métallique et les atomes d'azote de la bipyridine a été comparée pour les complexes **IV.6** et **IV.3**. L'oxydation du nickel(II) au nickel(III) conduit logiquement à l'augmentation de celle-ci du fait de la diminution du rayon ionique du centre métallique (2,194(18) Å pour **IV.6** vs. 1,900(19) Å pour **IV.3**). Il est également à noter que la distance Ni-N4 (2,155(2) Å) est plus longue que la distance Ni-N3 (1,995(2) Å) du fait de la présence d'un groupement CF₃ en *trans* de l'atome N3. Cette distance laisse envisager la possibilité d'une labilité accrue du ligand MeCN en *trans* de la bipyridine. La distance Ni-C1 (1,968 Å) est similaire à celle récemment rapportée par Mirica *et al.* et par Sanford *et al.* pour des complexes de nickel(III). [4,11]

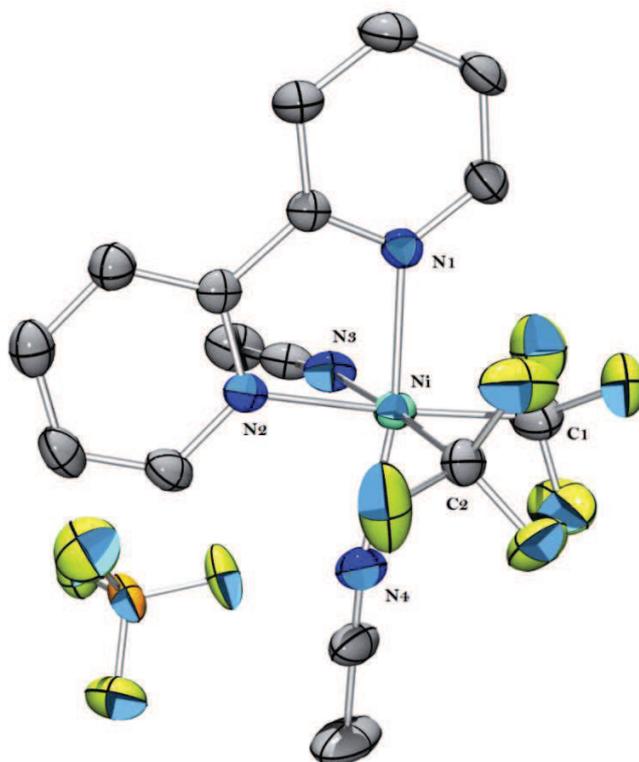


Schéma IV-14 : Structure du complexe $[(bipy)(MeCN)_2Ni(CF_3)_2]^+ BF_4^-$, **IV.6**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Les atomes d'hydrogène n'ont pas été indiqués pour plus de clarté. Longueurs de liaisons [\AA] et angles [$^\circ$] caractéristiques : Ni1–N1 2,194(18); Ni1–N2 2,0255(19); Ni1–N3 1,993(2); Ni1–N4 2,155(2); Ni1–C1 1,968(5); Ni1–C2 1,945(5); C2–Ni1–C1 86,6(2); N1–Ni1–N2 79,31(7); N1–Ni1–N4 92,19(8).

Le complexe **IV.6** a ensuite pu être analysé par SQUID (**Schéma IV-15**). Cette analyse a permis de confirmer que ce dernier est bien paramagnétique et qu'il présente un moment magnétique de $2,11 \mu_B$ correspondant approximativement à un électron célibataire centré sur le métal (la valeur attendue théoriquement est de $1,73 \mu_B$) d'après la formule :

$$\mu = 2\sqrt{S(S + 1)} \mu_B$$

où μ est le moment magnétique et S est le spin total de la molécule.

Une analyse par spectroscopie de RPE a également été effectuée sur un échantillon du complexe **IV.6** en solution gelée à 120 K (**Schéma IV-15**). Le spectre ainsi obtenu a confirmé la présence d'une seule espèce paramagnétique en solution présentant un couplage hyperfin entre

deux atomes d'azote et le centre métallique ainsi qu'une valeur de g_{moyen} de l'ordre de 2,10, valeur cohérente avec ce qui est habituellement reporté pour des complexes de nickel(III). [1,10,11]

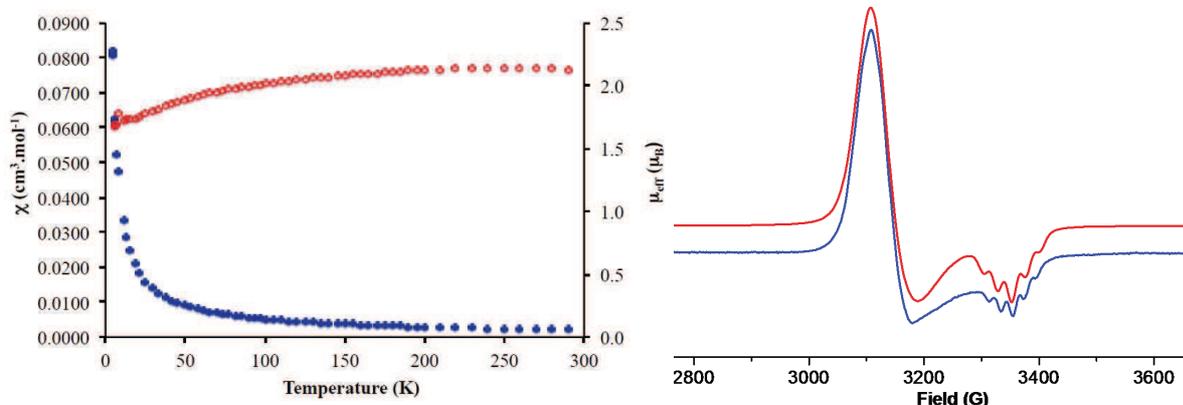


Schéma IV-15 : Hystérèse de ce même complexe obtenu par SQUID (gauche) ; spectre RPE (droite, ligne bleue) d'une solution gelée (3:1 PrCN:MeCN) obtenu à 120 K du complexe **IV.6** et spectre simulé (ligne rouge) à partir des données suivantes : $g_x = 2,172$, $g_y = 2,152$, $g_z = 2,019$ ($A_{2N} = 22,8$ G).

En revanche, il est important de remarquer que si on analyse un échantillon de cette même réaction par spectroscopie RMN ^{19}F , un signal résiduel est observé (**Schéma IV-16**). Si le spectre obtenu présente des produits de dégradation entre -50 et -90 ppm, un nouveau complexe peut être observé à -24,5 ppm et -479,3 ppm. Les résonances associées étant larges, il est fort probable que la multiplicité puisse ne pas apparaître. Ces deux déplacements chimiques peuvent respectivement correspondre à un (ou deux) groupement(s) CF_3 et à un (ou deux) atome(s) de fluor directement liés sur le centre métallique. S'agissant d'un complexe diamagnétique, il est logique de postuler que l'espèce formée correspond à une faible quantité d'un complexe de nickel(IV) portant deux groupements CF_3 et un (ou deux) atome(s) de fluor. L'utilisation du 4,4'-difluorobiphényle comme standard interne a ainsi permis de montrer qu'environ 10 % de cette espèce sont formés.

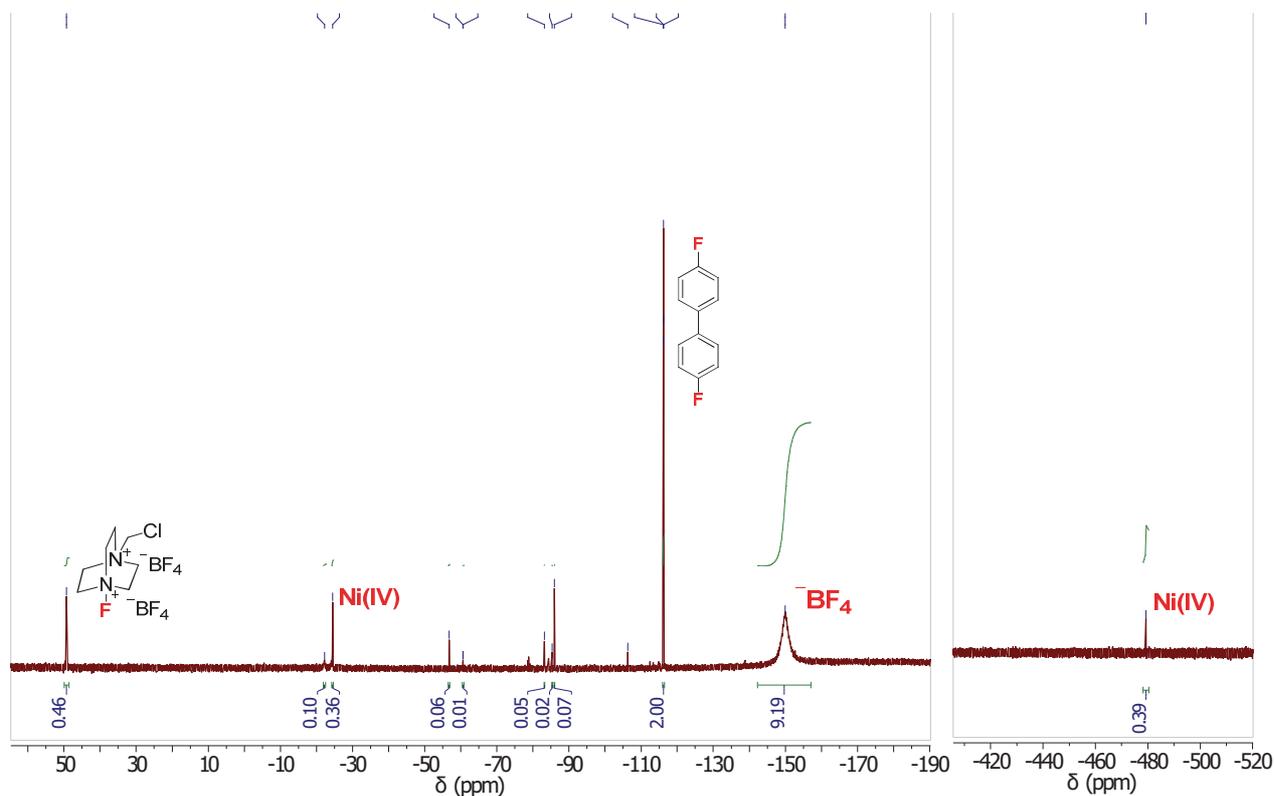


Schéma IV-16 : Spectre RMN ^{19}F obtenu après 10 minutes de réaction (sonde à 25 °C)

Ainsi, et de manière très surprenante, l'oxydation du complexe **IV.3** est différente de celle observée pour le complexe **IV.1** puisqu'un monomère de nickel(III) est obtenu si l'échange de ligands est effectué avant oxydation du complexe de nickel(II). En effet, le F-TEDA opère ici une oxydation mono-électronique du centre métallique et ce, sans transfert d'atome de fluor. Ces deux exemples illustrent parfaitement la difficulté à comprendre et donc prédire le mécanisme d'oxydation induit par le Selectfluor®. [15]

IV.3.2.2. Oxydation du complexe [(terpy)Ni(CF₃)₂], **IV.4**

Par la suite, l'oxydation du complexe [(terpy)Ni(CF₃)₂], **IV.4**, a été étudiée. De la même manière que précédemment, lorsqu'on fait réagir 1 équivalent du complexe **IV.4** (complexe préparé *in situ*) avec 1,05 équivalents de F-TEDA dans l'acétonitrile à -40 °C, une solution bleue se forme en quelques secondes (**Schéma IV-17**).

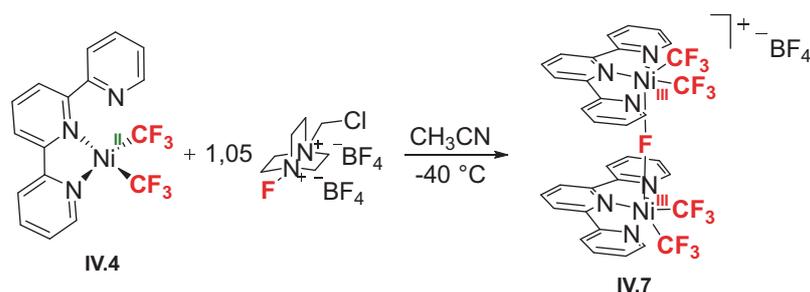


Schéma IV-17 : Synthèse du complexe $\{[(terpy)Ni(CF_3)_2]_2(\mu-F)\}^+ BF_4^-$, **IV.7**

Si on analyse cet échantillon par spectroscopie RMN ^{19}F , aucun signal n'est observé. La signature du complexe **IV.7** obtenue par spectroscopie de RPE pour cet échantillon possède un g_{moyen} de 2,13 similaire à celui obtenu pour le complexe **IV.5**, ce qui laisse penser que le complexe de nickel(III) **IV.7**, portant un ligand terpyridine, deux ligands CF_3 et un atome de fluor a pu être formé (**Schéma IV-18**). Il est également important de noter que la signature RPE du complexe formé est légèrement différente de celle obtenue par Vicic *et al.* lors de l'oxydation du complexe $[(tBu-terpy)Ni(CF_3)_2]$ par 1 équivalent de tétrafluoroborate de ferrocénium. [1] Du fait de la faible solubilité de ce complexe, un solide bleu a pu être isolé et une analyse par SQUID est en cours pour démontrer qu'un seul électron célibataire est présent et centré sur le centre métallique. Finalement, des cristaux verts ont pu être obtenus et analysés par diffraction des rayons X sur monocristal. Le cristal testé n'était pas de qualité suffisante pour obtenir une structure complète, mais a toutefois permis d'observer la formation d'un complexe dimérique cationique de nickel(III) portant un atome de fluor pontant et deux groupements CF_3 par centre métallique.

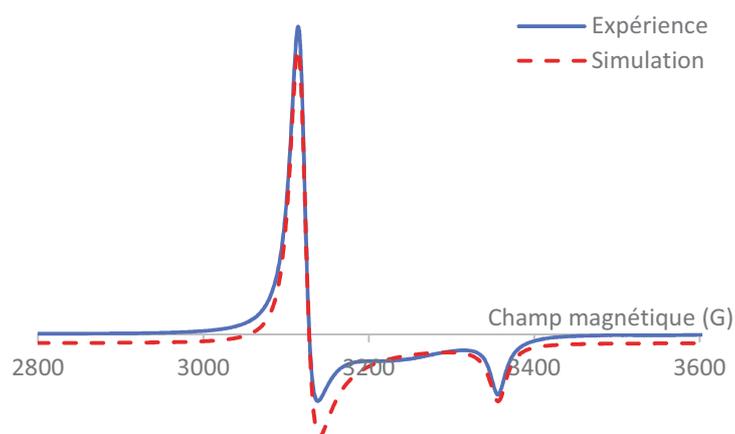


Schéma IV-18 : Spectre RPE d'une solution gelée du complexe **IV.7** obtenu à 120 K

La méthodologie de synthèse employée a permis d'obtenir et de caractériser complètement différents complexes de nickel(III) portant des groupements CF_3 et des atomes de fluor en ce qui concerne les complexes **IV.5** et **IV.7**. Toutefois, une difficulté technique de séparation du sous-produit organique TEDA nous empêche pour l'heure d'isoler ces espèces. Malgré la présence de ce sous-produit, des études d'échange de ligands et de réactivité ont ensuite été menées sur ces complexes.

IV.4. Etude de réactivité des différents complexes de nickel(III)

IV.4.1. Echange de ligands sur le complexe dimérique **IV.5**

L'étude suivante a porté sur l'échange des ligands monodentes MeCN du complexe **IV.5** par des ligands bidentes (bipyridine) et tridentes (terpyridine). Ainsi, si la réaction entre 1 équivalent du complexe **IV.5** (le sous-produit organique TEDA est également présent) et 6 équivalents de bipyridine ou de terpyridine est conduite dans l'acétonitrile à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, la solution passe instantanément d'une couleur violette à une couleur jaune claire. (*Schéma IV-19*).

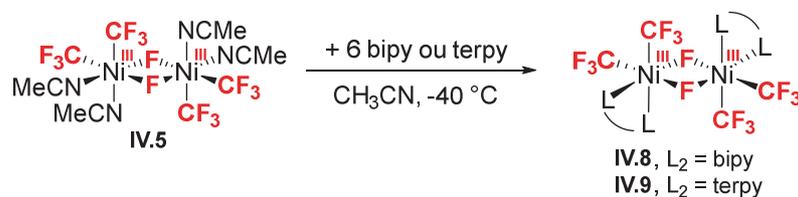


Schéma IV-19 : Synthèse des complexes $\{[(\text{bipy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})_2\}$, **IV.8**, et $\{[(\text{terpy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})_2\}$, **IV.9**

Un échantillon de chacune des réactions est alors analysé par spectroscopie de RPE en solution gelée à 120 K. Les résultats obtenus sont alors comparés à ceux obtenus pour le complexe dimérique **IV.5** (*Schéma IV-20*). En ce qui concerne l'analyse par spectroscopie de RPE, si on compare les g_{moyen} obtenus pour **IV.8** et **IV.9** (respectivement 2,11 et 2,12), on peut noter que ces derniers sont équivalents, ce qui montre qu'une seule espèce de nickel(III) est présente dans chacun des milieux réactionnels. Les signatures obtenues pour le complexe $\{[(\text{bipy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})_2\}$,

$F)_2\}$, **IV.8**, et le complexe $\{[(\text{terpy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})_2\}$, **IV.9** sont similaires à celle obtenue pour le complexe **IV.5**. En revanche, la résonance observée pour g_x et g_y est décalée d'environ 100 G.

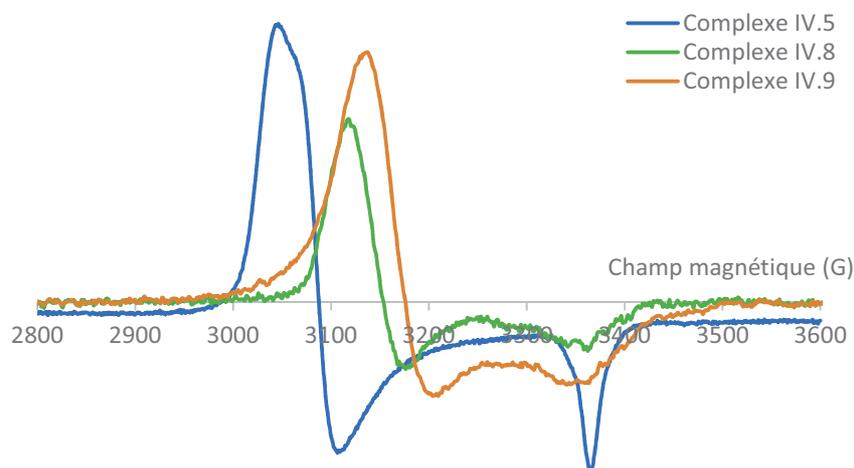


Schéma IV-20 : Spectres RPE d'une solution gelée à 120 K obtenus pour les complexes **IV.5** (ligne bleue), **IV.8** (ligne verte) et **IV.9** (ligne orange)

De plus, des calculs par DFT ont été effectués afin de rationaliser l'échange de ligands observé dans le cas de la formation du complexe **IV.8**. N'ayant pas encore obtenu de structure par diffraction des rayons X de ce complexe, deux configurations ont été envisagées : les ligands en position axiale-équatoriale ou en position équatoriale-équatoriale. Cette étude permet de mettre en évidence que l'échange de quatre ligands MeCN par deux ligands bipyridine est un processus très favorable thermodynamiquement. Par ailleurs, le complexe obtenu en conservant la configuration axiale-équatoriale est nettement plus favorable que le complexe équatoriale-équatoriale (37,2 vs. 21,8 kcal/mol en ΔG , et 27,9 vs. 14,1 kcal/mol en ΔH) (**Schéma IV-21**).

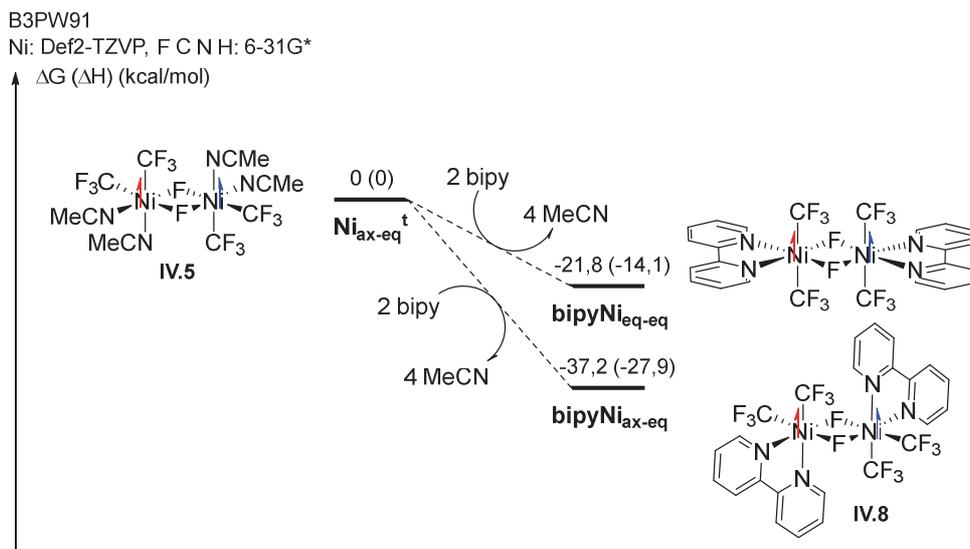


Schéma IV-21 : Profil énergétique de l'échange de ligands permettant la formation du complexe **IV.8**

Ensemble, ces analyses tendent à dire que des espèces très similaires au complexe **IV.5** ont été synthétisées et on peut donc supposer que les espèces dimériques **IV.8** et **IV.9** proposées (**Schéma IV-19**) ont bien été obtenues. Il est ainsi possible d'utiliser le complexe **IV.5** comme une plateforme de nickel(III) afin d'obtenir une famille de dimère de nickel(III) portant des atomes de fluor et des groupements CF_3 si l'échange de ligand est effectué après oxydation du complexe **IV.1**.

Toutefois, une réaction tout à fait inattendue a été observée à partir d'un mélange du complexe **IV.5** et du sous-produit TEDA (**Schéma IV-22**). Il apparaît alors que la présence d'un contre-ion non coordinant, BF_4^- , favorise la formation d'un autre complexe de nickel(III) **IV.10**.

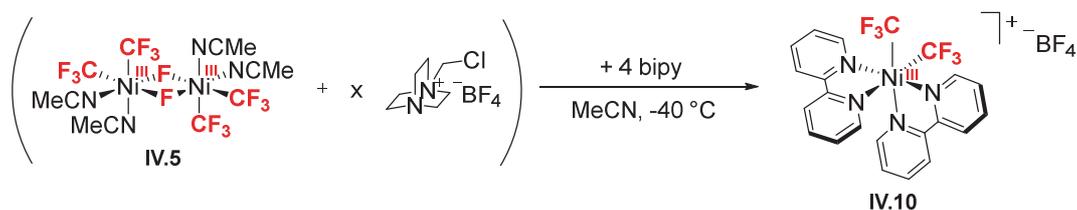


Schéma IV-22 : Synthèse du complexe $[(bipy)_2Ni(CF_3)_2]^+ BF_4^-$, **IV.10**

Des cristaux de couleur vert ont pu être obtenus par évaporation lente d'une solution de ce complexe dans un mélange MeCN/toluène/pentane (1:3:1). L'analyse de ces derniers par diffraction des rayons X sur monocristal a montré la formation d'un complexe monomérique cationique de nickel(III) portant deux ligands bipy, deux ligands CF_3 et un contre-ion BF_4^-

(**Schéma IV-23**). Les distances Ni1–N2 et Ni1–N3 (2,029(9) Å et 2,044(9) Å respectivement) sont nettement plus courtes que les longueurs de liaison Ni1–N1 et Ni1–N4 (2,122(3) Å et 2,119(8) Å respectivement), ce qui est dû à l'effet *trans* des ligands CF₃. Les longueurs de liaisons Ni1–C1 et Ni1–C2 (1,949(4) Å et 1,937(11) Å respectivement) sont comparables à celles observées pour le complexe **IV.6** (1,968(5) Å et 1,945(5) Å respectivement) et également à celles rapportées par les groupes de Mirica et Sanford pour des complexes de nickel(III) similaires. [4,11] La formation de ce complexe pourrait s'expliquer par une forte présence du sous-produit organique TEDA dans le second lot isolé du complexe **IV.5**. La rupture d'une liaison pontante Ni–F du complexe **IV.5** conduirait alors à la formation d'un monomère pour lequel il est possible d'imaginer une réaction de métathèse entre un ion fluorure et le contre-ion BF₄⁻ du sous-produit organique.

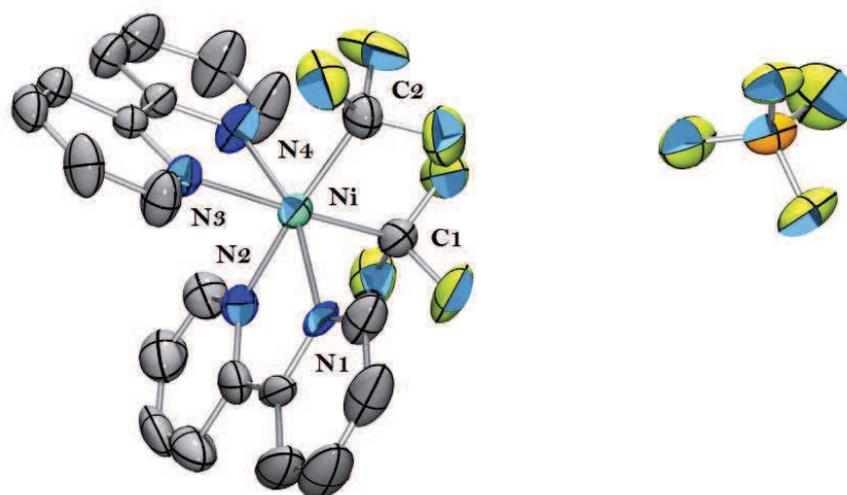


Schéma IV-23 : Structure du complexe $[(bipy)_2Ni(CF_3)_2]^+ BF_4^-$, **IV.10**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Les atomes d'hydrogène n'ont pas été indiqués pour plus de clarté. Longueurs de liaisons [Å] et angles [°] caractéristiques : Ni1–N1 2,122(3); Ni1–N2 2,029(3); Ni1–N3 2,044(9); Ni1–N4 2,119(8); Ni1–C1 1,949(4); Ni1–C2 1,937(11); C2–Ni1–C1 86,9(5); N2–Ni1–N1 79,85(11); N3–Ni1–N4 80,6(3)

Si ce résultat n'était pas celui attendu, il s'agit en revanche d'une preuve formelle que le complexe **IV.5** peut servir de plateforme pour la synthèse d'espèces de type $[Ni^{III}(CF_3)_2]$. Il semble ainsi possible de synthétiser non seulement des complexes dimériques de nickel(III), mais également des complexes monomériques *via* la « rupture » des liaisons Ni–F–Ni. Si de plus amples tests sont à prévoir, il apparaissait clairement indispensable de trouver une méthodologie permettant d'accéder au complexe **IV.5** de manière pure.

IV.4.2. Voie alternative à la synthèse du complexe dimérique IV.5

Une nouvelle voie de synthèse a ainsi été développée dans le but d'obtenir le complexe $\{[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})_2\}$, **IV.5**, de manière pure (*Schéma IV-24*). Pour cela, le difluorure de xénon (XeF_2) a été utilisé comme oxydant. Il présente l'avantage considérable que le seul sous-produit formé est le $\text{Xe}_{(g)}$. Ainsi, si 0,7 équivalent de XeF_2 sont mis en réaction avec 1 équivalent du complexe de nickel(II) **IV.1** à -40°C dans l'acétonitrile dans un pilulier en PFA (poly(fluoroacrylate)), une solution de couleur violette se forme rapidement. L'analyse de ce complexe par RPE (solution gelée à 120 K) a permis de montrer la formation du complexe **IV.5**. Un monocristal a pu être obtenu dans les mêmes conditions de cristallisation que pour la première voie de synthèse et son analyse par diffraction des rayons X a confirmé l'obtention du complexe **IV.5**.

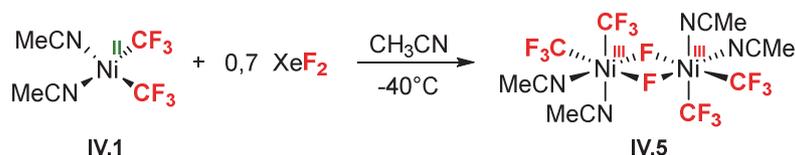


Schéma IV-24 : Voie de synthèse alternative du complexe $\{[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})_2\}$, **IV.5**

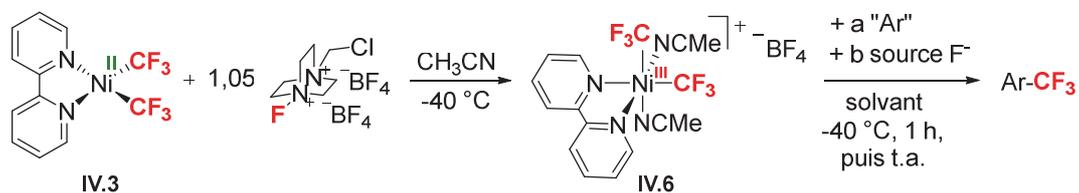
Cette nouvelle voie de synthèse permet donc d'obtenir le complexe **IV.5** sans sous-produit organique. De fait, son utilisation en tant que plateforme pour la formation de complexes de nickel(III) pourra être approfondie de manière plus efficace.

IV.4.3. Etude de réactivité des complexes de nickel(III) monomériques vis-à-vis des silanes et des organomagnésiens

Les complexes cationiques de nickel(III) **IV.6** et **IV.7** en main, leur réactivité vis-à-vis la formation de liaison C-CF₃ a ensuite été étudiée.

Pour commencer, la réactivité du complexe **IV.6** a été étudiée. Le complexe $[(\text{bipy})(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]^+ \text{BF}_4^-$ est synthétisé à -40°C suivant la procédure précédemment décrite (*cf. IV.3.2.1*). Toujours à basse température, il est alors mis en présence de différents réactifs. Le mélange est maintenu à -40°C pendant une heure avant d'être remonté directement à température ambiante pour une heure (*Schéma IV-25*). Un échantillon est ensuite prélevé et

analysé par spectroscopie RMN ^{19}F en présence d'un étalon interne (4,4'-difluorobiphényle) pour quantifier la formation du produit Ar-CF_3 .



Entrée	Complexe en jeu	Solvant	a "Ar"	b source F ⁻	Ar-CF ₃ (%) ^(a)
1	IV.6	CH ₃ CN	1,2 PhSi(OMe) ₃	1,2 KF	0
2	IV.6	CH ₃ CN	1,2 PhSi(OMe) ₃	1,2 TMAF	6,3
3	IV.6	THF/CH ₃ CN	1,2 PhSi(OMe) ₃	1,2 TMAF	12,3
4 ^(b)	IV.6	THF/CH ₃ CN	1,2 PhSi(OMe) ₃	1,2 TMAF	6,7
5	IV.6	THF/CH ₃ CN	0,6 PhSi(OMe) ₃	0,6 TMAF	3,7
6	IV.6	THF/CH ₃ CN	1,05 <i>p</i> -FPh-MgBr	0	13
7	IV.7	THF/CH ₃ CN	1,05 <i>p</i> -FPh-MgBr	0	0
8 ^(c)	IV.6	THF/CH ₃ CN	1,05 <i>p</i> -FPh-MgBr	0	0

(a) Rendement déterminé par spectroscopie RMN ^{19}F à l'aide du standard interne 4,4'-difluorobiphényle,

(b) réaction conduite à 25 °C, (c) réaction conduite à partir de cristaux purs du complexe IV.6.

Schéma IV-24 : Réaction mise en jeu pour la trifluorométhylation de noyaux aromatiques via le complexe IV.6 (la même réaction est effectuée pour le complexe IV.7) (haut) et tableau des réactifs associés et des rendements calculés par RMN ^{19}F (bas)

L'influence du sel de fluor utilisé a tout d'abord été étudiée (*entrée 1 et 2*). Il est apparu qu'aucune réaction n'était observé si un sel de fluor alcalin, tel que le fluorure de potassium (KF), était utilisé (*entrée 1*). C'est pourquoi l'utilisation du fluorure de tetraméthylammonium (TMAF), plus soluble, a été privilégiée (*entrées 2-5*). L'utilisation de ce dernier dans l'acétonitrile permet d'obtenir 6,3 % de produit de couplage (*entrée 2*). Si la réaction est conduite dans un mélange THF/CH₃CN, le rendement du produit trifluorométhylé peut être doublé à 12,3 % (*entrée 3*). Il est également important de commencer la réaction à basse température puisque si le mélange "sel de fluor/phényltriméthoxysilane" est additionné à température ambiante, le rendement obtenu est à nouveau divisé par deux (*entrée 4*). Si un réactif de Grignard tel que le bromure de *para*-fluorophénylmagnésium est utilisé dans les mêmes conditions, 13 % de produit de couplage sont alors obtenus (*entrée 6*). Il est intéressant de remarquer que ce rendement et le même que pour

la réaction impliquant le silane et le TMAF (*comparer entrée 3 et 6*). Afin de vérifier que le complexe de nickel(III) **IV.6** était bien le seul responsable de cette réaction de couplage, la réaction a été effectuée à partir de cristaux isolés de **IV.6**. Aucun produit de couplage n'a été observé dans ce cas (*entrée 8*), ce qui démontre que le complexe de nickel(III) n'est pas l'espèce active de ce couplage. Nous avons alors émis l'hypothèse que l'espèce de nickel(IV) formée lors de la synthèse du complexe **IV.6** était responsable de cette réaction de couplage. Afin de tester cette hypothèse, le complexe **IV.7** a été utilisé. En effet, aucune espèce diamagnétique (nickel(IV)) n'est observée lors de sa synthèse. Dans ce cas, aucun produit de couplage n'est observé (*entrée 7*).

Ces résultats peuvent donc s'expliquer par la présence d'une faible quantité d'un complexe de nickel(IV) (~ 10 %) lors de l'oxydation du complexe **IV.3** par le F-TEDA (*cf. IV.3.2.1.*). Ce complexe de nickel(IV) pourrait ainsi être l'espèce active à la formation de liaisons C–CF₃ (*entrée 2 et 6 vs. entrée 8*). Cette explication est corroborée par la réaction effectuée avec le complexe de nickel(III) **IV.7**, qui est obtenu sans formation d'espèces diamagnétiques, et qui ne conduit à la formation d'aucun produit de couplage. C'est pourquoi la formation de liaison C–CF₃ a ensuite été testée en utilisant des complexes de plus haute valence. [2]

IV.5. Premier exemple d'activation C–H d'un noyau aromatique à partir d'un complexe de nickel(IV)

L'étude a ensuite porté sur l'oxydation du complexe $[(\text{py})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.2**, pour lequel la présence de deux ligands monodentes permet d'imaginer un plus grand degré de liberté que dans les cas précédents. Elle a permis de révéler des résultats intéressants et très prometteurs pour la trifluorométhylation de noyaux aromatiques.

IV.5.1. Trifluorométhylation de la pyridine

Dans un premier temps, lorsque le complexe **IV.2** est mis en présence d'un équivalent de 4,4'-difluorobiphényle (standard interne) et de 1,2 équivalents de F-pyridinium dans la pyridine à -25 °C, une solution rose est obtenue puis, après 10 min à cette température, le milieu réactionnel

est placé à 25 °C (**Schéma IV-25**). La solution prend alors une couleur jaune après une heure à température ambiante.

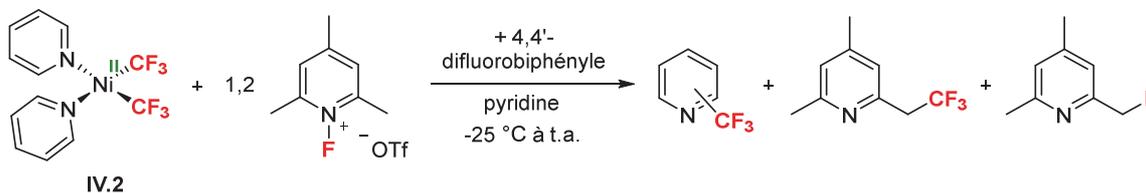
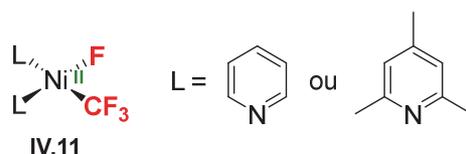


Schéma IV-25 : Oxydation du complexe $[(py)_2Ni(CF_3)_2]$, **IV.2**, par le F-pyridinium

Un échantillon est prélevé, puis analysé par spectroscopie RMN ^{19}F après 20 minutes, puis une heure de réaction (**Schéma IV-26**). L'analyse après 20 min à température ambiante a montré la formation de 37 % du produit de trifluorométhylation de la pyridine (o/m/p : 6/3/1) (**Schéma IV-26**, bas). En parallèle, la formation de deux produits secondaires est observée : 9 % de 2-trifluoroéthyl-4,6-diméthylpyridine ($\delta = -64,5$ ppm, t., $^3J_{F,H} = 11,2$ Hz) et 13 % de 2-fluoroéthyl-4,6-diméthylpyridine ($\delta = -217,9$ ppm, t., $^2J_{F,H} = 47,4$ Hz). Elle a de plus révélé la présence d'un intermédiaire réactionnel **IV.11**. Cette nouvelle espèce est non seulement caractérisée par un doublet à -25,3 ppm mais également par un quadruplet à -276,7 ppm ($^3J_{F,F} = 52,5$ Hz). Il s'agit vraisemblablement d'une espèce de nickel(II) diamagnétique, **IV.11**, possédant un groupement CF_3 ainsi qu'un atome de fluor directement liés au centre métallique. De plus, cela signifie que ce complexe décrit une géométrie plan carré et qu'il est probablement stabilisé par deux ligands à base azotée (pyridine ou 2,4,6-triméthylpyridine) :



Le spectre obtenu après une heure de réaction révèle d'une part la disparition de l'espèce **IV.11** ainsi que la reformation d'environ 33 % du complexe de nickel(II) de départ **IV.2** puisqu'une résonance à -27,6 ppm est observée (**Schéma IV-26**, haut). De plus, aucune évolution n'est observée au niveau des produits secondaires. D'autre part, 60 % du produit de trifluorométhylation de la pyridine (o/m/p : 6/3/1) sont finalement obtenus à la fin de la réaction. Il est à noter que la réaction de couplage est bien moins propre si elle est effectuée dans l'acétonitrile (formation de deux autres produits secondaires à -56,7 ppm et à -60,6 ppm).

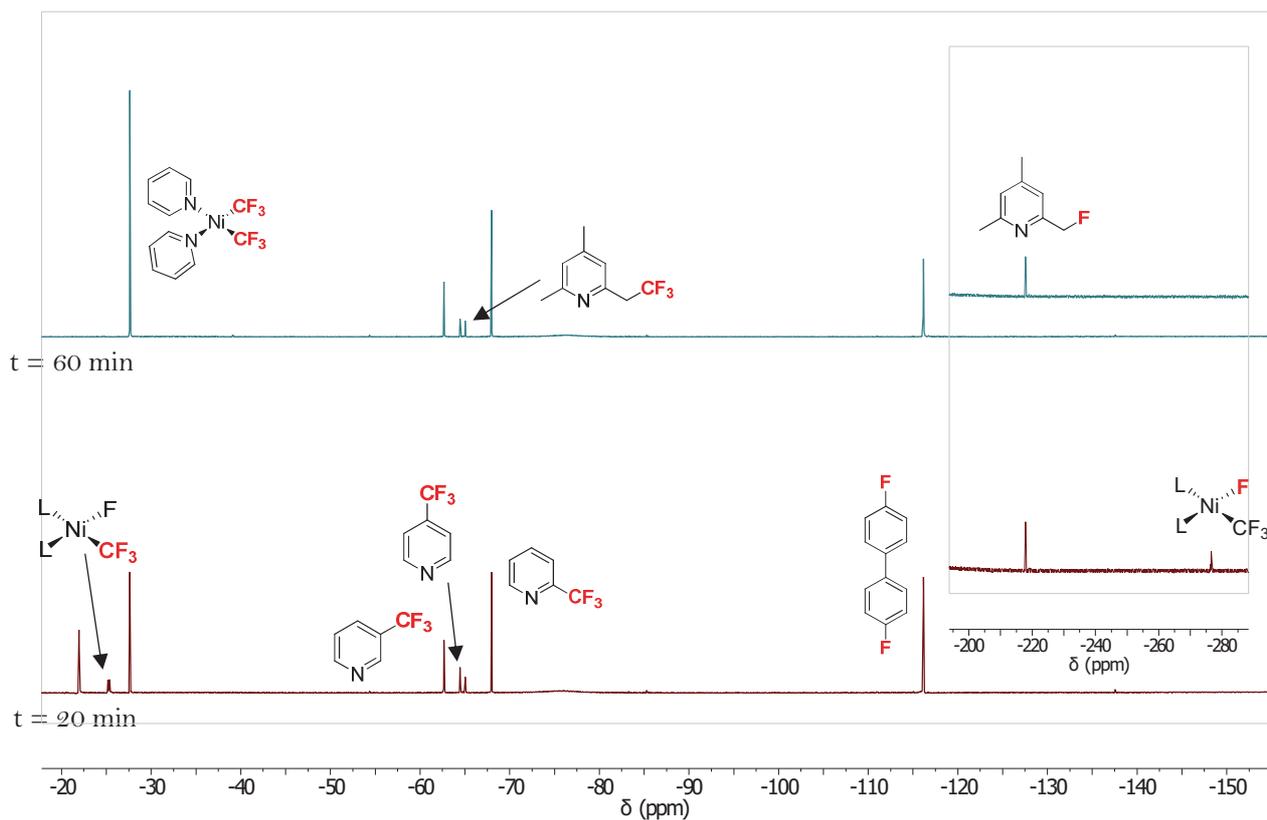


Schéma IV-26 : Spectres RMN ^{19}F obtenus après 20 min (bas) et 60 min (haut) à température ambiante

Dans les mêmes conditions, si le Selectfluor[®] est préféré au F-pyridinium comme oxydant, les deux sous-produits de fluoration de la 2,4,6-triméthylpyridine ne sont pas observés (**Schéma IV-27**, bas). Après réaction, 30 % du complexe **IV.2** sont reformés et un équivalent de pyridine trifluorométhylé. Si un deuxième équivalent de F-TEDA est ensuite ajouté à -25 °C, le spectre RMN se simplifie encore et la totalité du complexe **IV.2** est consommée (**Schéma IV-27**, haut). Dans ce cas, 1,8 équivalents de trifluorométhylpyridine sont obtenus en tout, montrant le transfert des deux groupements CF_3 sur le noyau pyridine.

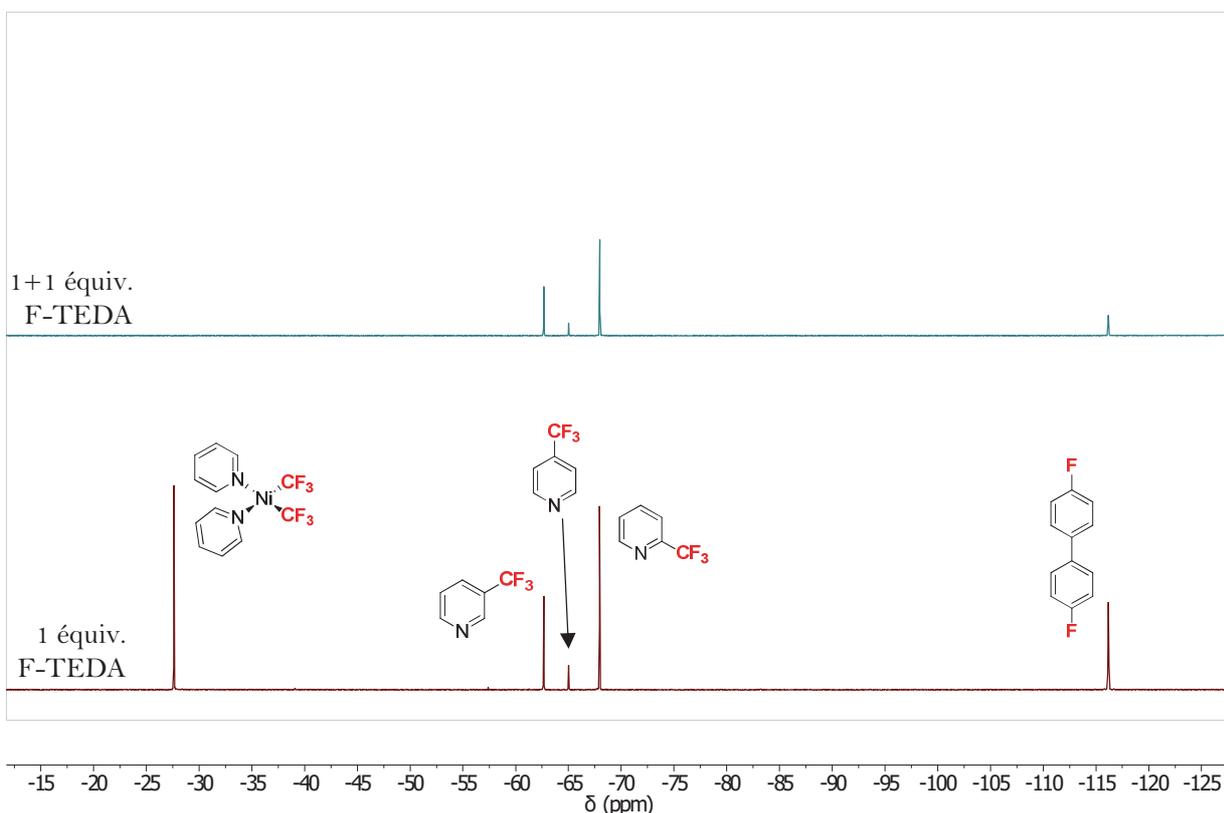


Schéma IV-27 : Spectres RMN ^{19}F obtenus après l'addition d'un équivalent (bas), puis d'un second équivalent de F-TEDA (haut) sur le complexe **IV.2**

Cette réaction correspond ainsi à l'activation d'une liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$, puis à sa fonctionnalisation par un groupement CF_3 via l'intermédiaire d'un complexe de nickel à haut degré d'oxydation. Ce résultat est tout à fait remarquable puisqu'il s'agit du premier exemple de ce type de réactivité. C'est pourquoi des études mécanistiques plus complètes ont été effectuées afin d'essayer de déterminer les espèces impliquées et le mécanisme de formation de cette liaison C-CF_3 .

IV.5.2. Etude mécanistique de la formation de liaison C-CF_3

Cette réaction semblant se passer de manière très rapide à température ambiante, il a été nécessaire de conduire des études à basse température et de suivre les réactions mises en jeu notamment par spectroscopie RMN à basse température.

Pour commencer, la réaction entre 1 équivalent de complexe **IV.2** et 1,5 équivalents de F-TEDA en présence de 1 équivalent de 4,4'-difluorobiphenyl (standard interne) a été réalisée dans un tube Young dans CD_3CN à $-25\text{ }^\circ\text{C}$, puis rapidement analysée par spectroscopie RMN ^{19}F (la

sonde est maintenue à 25 °C pour cette analyse) 10 minutes après le début de la réaction (*Schéma IV-28*).

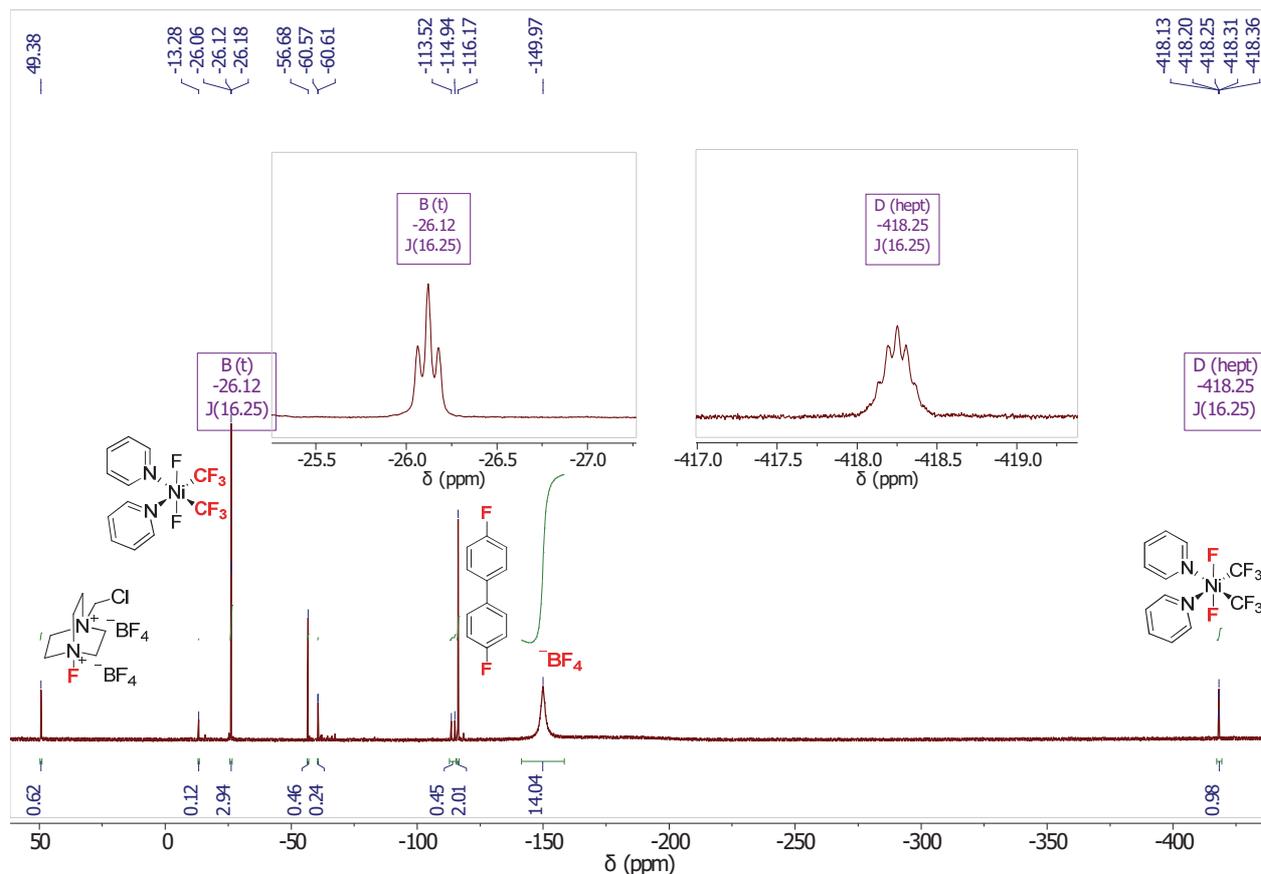
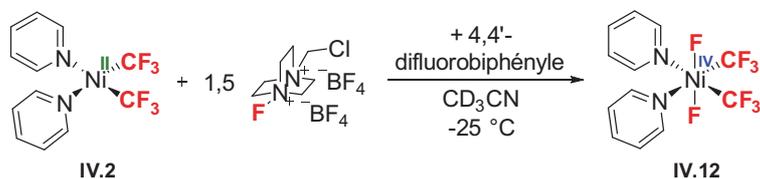


Schéma IV-28 : Réaction d'oxydation du complexe *IV.2* par le *F-TEDA* à -25 °C (*haut*) et spectre RMN ¹⁹F obtenu après 10 min de réaction à -25 °C (*bas*)

Si une faible quantité du complexe est déjà dégradée (résonnances à -56,7 et -60,6 ppm) et que le Selectfluor® en excès est bien présent, on peut clairement observer la formation d'un nouveau complexe majoritaire défini par un triplet à -26,1 ppm et un septuplet à -418,3 ppm, tous deux avec une constante de couplage de 16,3 Hz. Ces signaux sont respectivement caractéristiques de groupements CF₃ et d'atomes de fluor directement liés sur le centre métallique. [1,16,17] Vue la figure de couplage décrite par ce complexe en spectroscopie RMN ¹⁹F,

le centre métallique porte manifestement deux atomes de fluor et deux groupements CF_3 . Ainsi, environ 50 % de complexe de nickel(IV) **IV.12** a été formé (le 4,4'-difluorobiphényle a été utilisé comme standard interne). L'absence de toute autre espèce de nickel diamagnétique laisse présager la formation concomitante de 50 % d'un complexe paramagnétique de nickel(III) (cf. **Schéma IV.30**). Cette réactivité non attendue montre encore une fois la difficulté à appréhender l'utilisation du Selectfluor[®] comme oxydant.

Dans un deuxième temps, la formation de liaison C- CF_3 a été étudiée *via* spectroscopie RMN ^{19}F à température variable. Pour ce faire, le complexe **IV.2** est mis en présence avec 1,05 équivalents de Selectfluor[®] et 1 équivalent de 4,4'-difluorobiphényle (standard interne) à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ dans la pyridine. Après 3h de réaction à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, un échantillon du milieu réactionnel est analysé par palier de $10\text{ }^\circ\text{C}$ entre $-40\text{ }^\circ\text{C}$ et $0\text{ }^\circ\text{C}$ puis à $25\text{ }^\circ\text{C}$ (**Schéma IV-29**). La première chose à noter est que la réaction se passe effectivement d'abord et déjà à basse température puisque qu'après trois heures à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, le produit de couplage est très nettement présent (25 %) et qu'il ne reste que des traces du complexe de nickel(IV) **IV.12** (8 %). La formation totale du produit de couplage atteint à ce niveau un palier puisque qu'aucune évolution n'est observée entre $-40\text{ }^\circ\text{C}$ et $0\text{ }^\circ\text{C}$ (42 % de produits de couplage à cette température). On observe de plus la formation de différents complexes portant des groupements CF_3 : un singulet élargi à $-33,3\text{ ppm}$, un singulet à $-22,7\text{ ppm}$ et un doublet à $-25,3\text{ ppm}$. En ce qui concerne le singulet élargi à $-33,3\text{ ppm}$, le signal disparaît complètement à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ alors que la quantité de produit de couplage augmente légèrement (28 %). A $-10\text{ }^\circ\text{C}$, il ne reste plus que 3 % du complexe **IV.12** (triplet à $-26,7\text{ ppm}$). Cette analyse révèle à nouveau la présence de l'espèce intermédiaire **IV.11** caractérisée par un doublet à $-25,3\text{ ppm}$ et un quadruplet à $-276,7\text{ ppm}$. Cette espèce disparaît très lentement entre $-40\text{ }^\circ\text{C}$ et $0\text{ }^\circ\text{C}$. Toutefois, la disparition de toutes ces espèces de type $[\text{Ni}(\text{CF}_3)_x]$ à ces températures n'est pas liée à la formation d'un autre complexe diamagnétique ou des produits de couplage, laissant présager la formation de produit(s) paramagnétique(s). Si le milieu réactionnel est réchauffé à $25\text{ }^\circ\text{C}$, 25 % du complexe **IV.2** sont reformés et un groupement CF_3 a totalement été transféré vers la pyridine (92 % de pyridine trifluorométhylé sont formés).

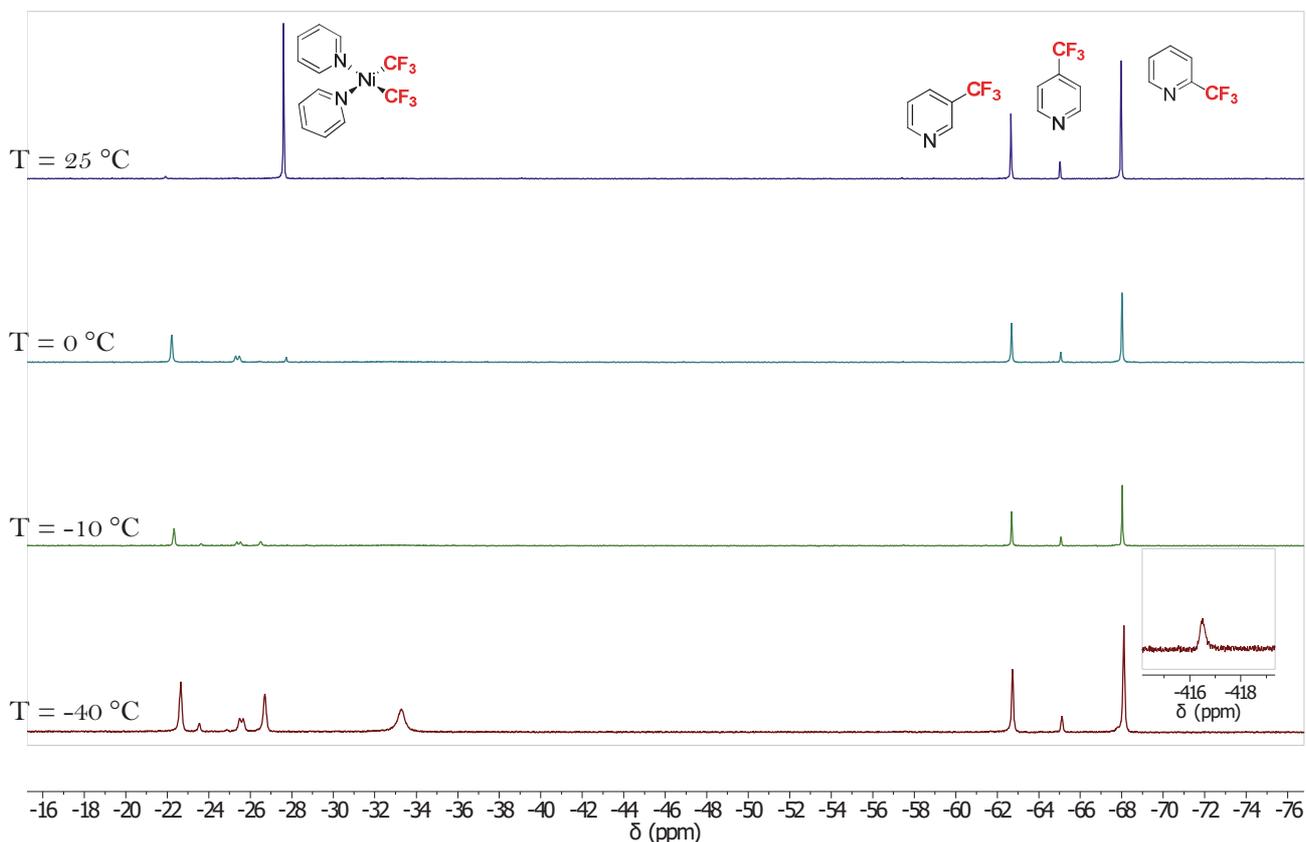
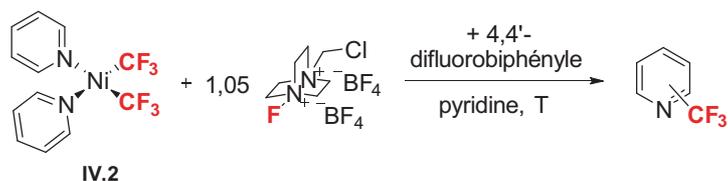


Schéma IV-29 : Spectroscopie RMN ^{19}F à température variable (bas) de la réaction de couplage conduisant à la formation du produit de couplage py-CF₃ (haut)

Dans le même temps que les analyses par spectroscopie RMN à température variable, un échantillon a été prélevé au début de la réaction, puis analysé par spectroscopie de RPE en solution gelée à 120 K (**Schéma IV-30**). La présence non négligeable d'une espèce paramagnétique a ainsi été détectée en solution. La signature RPE de cette espèce présente un g_{moyen} de l'ordre de 2,10, typique d'un complexe de nickel(III), et une anisotropie sur la partie parallèle de l'ordre de 107 G. Cette anisotropie correspond à un couplage entre un noyau de spin $\frac{1}{2}$ équivalent, vraisemblablement deux atomes d'azote provenant de deux ligands pyridine.

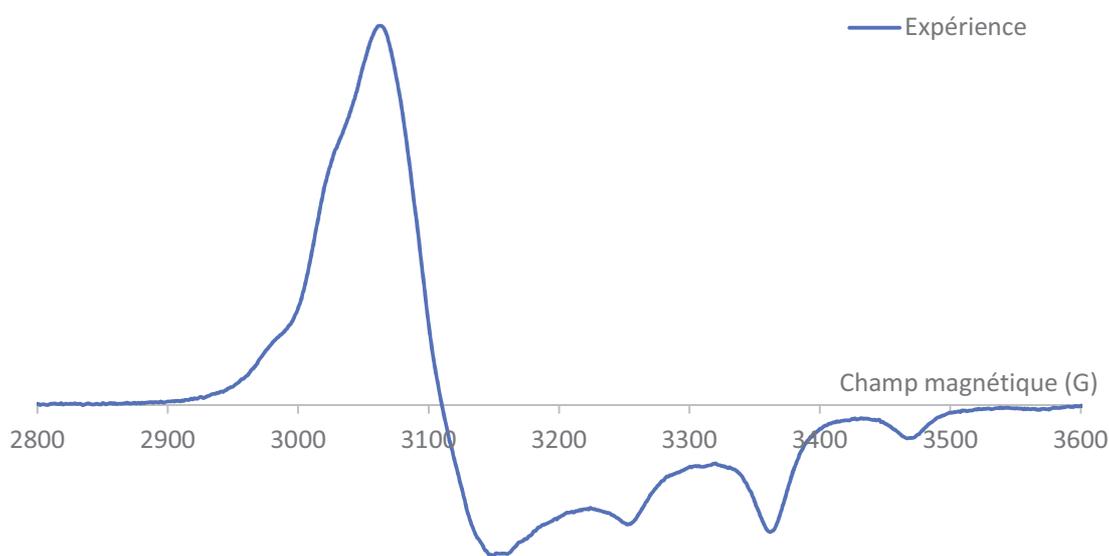


Schéma IV-30 : Spectre RPE d'un échantillon gelé de la réaction présentée en **Schéma IV-29** obtenu à 120 K

Finalement, si le complexe $[(\text{py})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$, **IV.2**, est directement mis en réaction avec 2,1 équivalents de Selectfluor® dans la pyridine, 1,8 équivalents de trifluorométhylpyridine sont obtenus après deux heures de réaction à température ambiante (**Schéma IV-31**). Cette réaction est par la suite mise à cristalliser à $-25\text{ }^\circ\text{C}$ par diffusion d'une couche d' Et_2O sur le mélange réactionnel. Deux types de cristaux sont alors obtenus, dont seul un est de qualité suffisante pour obtenir une structure complètement résolue par diffraction des rayons X sur monocristal (**Schéma IV-31**). La structure du complexe **IV.13** décrit une géométrie parfaitement octaédrique. Bien que les données ne soient pas de qualité suffisante, le complexe **IV.14** décrit également une géométrie octaédrique. Il s'agit donc là de deux complexes paramagnétiques de nickel(II) stabilisés par des ligands à bases azotées, qu'il s'agisse de la pyridine (**IV.13**) ou du sous-produit organique TEDA (**IV.14**). Ces complexes ne sont pas sans rappeler le complexe $[\text{Ni}(\text{Tp})_2]$ observé par Sanford *et al.* lors de la réaction de trifluorométhylation des noyaux aromatiques *via* l'utilisation d'un complexe de nickel(IV). [2]

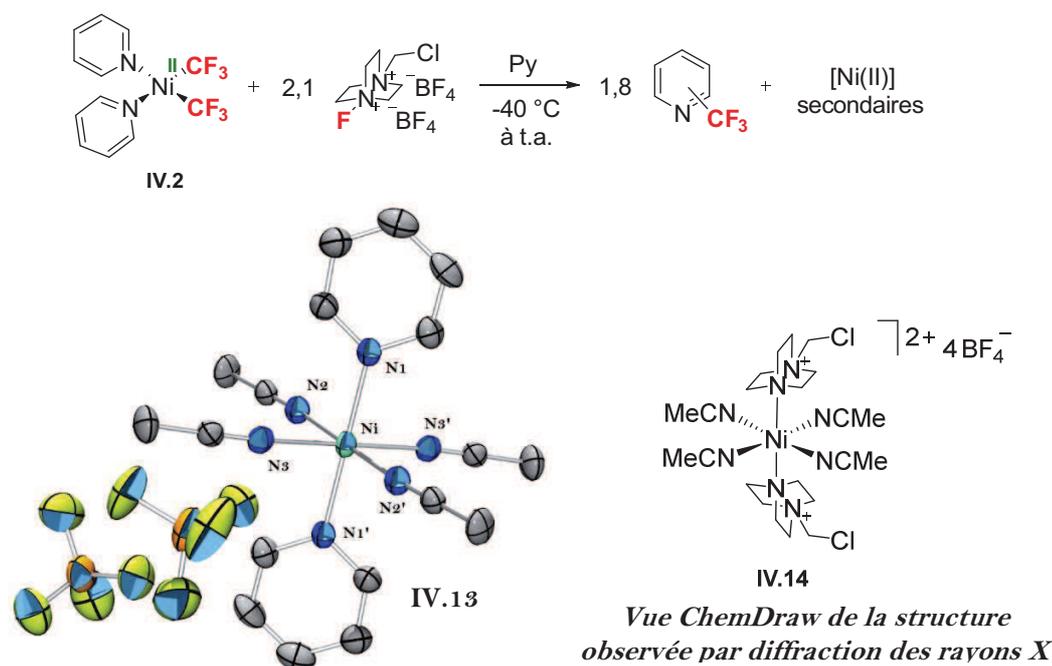


Schéma IV-31 : Réaction d'oxydation du complexe $[(py)_2Ni(CF_3)_2]$, **IV.2**, par 2,1 équivalents de F-TEDA (haut) et complexes **IV.13** et **IV.14** cristallisés après réaction (bas).

Structure du complexe $[(py)_2(MeCN)_4Ni]^+ 2 BF_4^-$, **IV.13**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Les atomes d'hydrogène n'ont pas été indiqués pour plus de clarté. Longueurs de liaisons [Å] et angles [$^\circ$] caractéristiques : Ni1–N1 2,082(4); Ni1–N2 2,082(4); Ni1–N3 2,075(4); N3–Ni1–N2 88,56(15); N3–Ni1–N1 90,07(15); N2–Ni1–N1 90,40(15).

Tous les complexes intermédiaires observés ou caractérisés au paragraphe *IV.5.2* permettent d'avoir une idée sur le mécanisme réactionnel engagé dans cette réaction. Tout d'abord, l'oxydation du complexe $[(py)_2Ni(CF_3)_2]$, **IV.2**, conduit à la formation de deux complexes : un complexe diamagnétique de nickel(IV) $[(py)_2NiF_2(CF_3)_2]$, **IV.12**, et un complexe paramagnétique de nickel(III). Le complexe **IV.12** est capable de promouvoir l'activation d'une liaison C–H d'une pyridine *via* un mécanisme intra- ou intermoléculaire restant à définir. Puis, la formation du produit de trifluorométhylation de la pyridine conduit à la formation du complexe de nickel(II) **IV.11** portant un atome de fluor et un groupement CF_3 . Si la suite du mécanisme est difficile à appréhender, il est clair que le complexe de nickel(III) joue en rôle fondamental dans la régénération du complexe de nickel(II) **IV.2**. En effet, une analyse par spectroscopie de RPE a été effectuée sur la réaction avec 2,1 équivalents de F-TEDA après formation du produit de couplage et aucune espèce paramagnétique n'a pu être détectée, démontrant l'implication du complexe de nickel(III) dans le processus. La régénération du complexe **IV.2** s'accompagne par ailleurs de la

formation des espèces paramagnétiques **IV.13** et **IV.14** qui précipitent au cours de la réaction et qui ont pu être cristallisées (la qualité des cristaux obtenus pour le complexe **IV.14** n'était pas suffisante pour obtenir une structure complète par diffraction des rayons X).

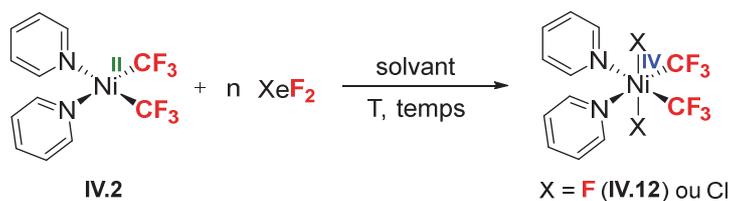
Si Mirica *et al.* ont récemment décrit la première activation d'une liaison C–H intramoléculaire *via* l'utilisation d'un complexe de nickel(III), [18] il s'agit ici de la première activation d'une liaison C(sp²)–H d'un noyau aromatique impliquant un complexe de nickel(IV). C'est pourquoi il est devenu indispensable de trouver une voie de synthèse permettant l'isolement du complexe de nickel(IV) **IV.12**.

IV.6. Vers la généralisation de l'activation de liaisons C–H *via* un complexe de nickel(IV)

IV.6.1. Synthèse et isolement du complexe [(py)₂NiF₂(CF₃)₂], **IV.12**

Le problème majeur de la synthèse d'espèces de nickel à haute valence de type [NiF] provient de la libération de sous-produits organiques dans le milieu réactionnel (*cf.* *IV.3*.) Pour isoler ce complexe de nickel(IV), l'oxydant XeF₂ a donc été préféré au F-TEDA puisqu'il s'agit également d'un oxydant fort à deux électrons et qu'il doit permettre le transfert de deux atomes de fluor vers le centre métallique. Différents solvants ont alors été testés (**Schéma IV-32**). Dans un premier temps, si la réaction entre un équivalent du complexe **IV.2** et un équivalent de XeF₂ est conduite dans l'acétonitrile ou la pyridine à -40 °C dans un pilulier en PFA, une solution rosée se forme instantanément (**entrée 1 et 2**). L'analyse par RMN ¹⁹F a montré les signaux caractéristiques du complexe [(py)₂NiF₂(CF₃)₂], **IV.12**, sans produit de dégradation (un triplet à -26,1 ppm et un septuplet à -418,3 ppm). Mais, seuls 50 à 60 % de ce complexe sont formés (dans l'acétonitrile et la pyridine respectivement). En parallèle, l'analyse par spectroscopie de RPE a montré la formation d'un complexe de nickel(III). L'utilisation d'un excès de XeF₂ n'a pas permis de former plus du complexe de nickel(IV) **IV.12** dans ces deux solvants (**entrée 3 et 4**). Si le DMF est utilisé comme solvant, 18 % du complexe **IV.12** sont obtenus lorsqu'un équivalent de XeF₂ est employé. En revanche, une seconde espèce de nickel(IV) ne portant pas d'atome de fluor et caractérisée par un singulet à -23,3 ppm est observée (**entrée 5**). Tout comme précédemment, l'utilisation de 3 équivalents de XeF₂ ne permet pas d'obtenir plus de 50 % du complexe **IV.12**

(*entrée 6*). Un large excès de XeF₂ (5,6 équivalents) permet finalement de former plus de l'espèce secondaire de nickel(IV) et toujours 50 % de l'espèce **IV.12** (*entrée 7*). La réaction a ensuite été testée dans le dichlorométhane. Si un équivalent de XeF₂ est mis en réaction avec un équivalent du complexe **IV.2**, une solution violette est très rapidement formée (*entrée 8*). L'analyse par RMN ¹⁹F a révélé la présence d'une seule espèce caractérisée par un singulet à -28,6 ppm. Cela montre donc qu'une espèce de nickel(IV) possédant des groupements CF₃ et formée, mais que ce complexe ne contient pas d'atome de fluor lié au centre métallique. Cette observation peut s'expliquer par un échange Cl/F entre le solvant et le complexe **IV.12**, qui est une évolution fréquemment observée pour les liaisons de type M-F dans les solvants chlorés. [19] En revanche, si dans un pilulier en PFA sont mis en présence un équivalent du complexe **IV.2** et 3 équivalents de XeF₂ dans le CH₂Cl₂, une solution jaune se forme très rapidement (*entrée 9*). L'analyse par RMN ¹⁹F effectuée après 20 min de réaction à -40 °C a révélé la présence de 95 % du complexe **IV.12**. En revanche, ce complexe n'est absolument pas stable dans ce solvant puisqu'il se dégrade très rapidement au cours de l'analyse. C'est pourquoi l'utilisation du 1,2-dichlorobenzène (DCB) a été envisagée. En effet, il s'agit d'un solvant possédant à peu près la même polarité que le CH₂Cl₂, mais dont la réactivité est moins importante (la force de liaison C-Cl y est plus forte). Si la réaction entre un équivalent du complexe **IV.2** et un équivalent de XeF₂ est réalisée dans le DCB à -10 °C, une solution violette se forme (*entrée 10*). La formation du complexe **IV.12** est observée par RMN ¹⁹F. En revanche, le rapport signal/bruit obtenu laisse fortement supposer la présence d'espèces paramagnétiques. Finalement, l'utilisation de trois équivalents de XeF₂ dans le DCB conduit rapidement à la formation d'une solution jaune et d'un solide jaune (*entrée 11*). L'analyse d'un échantillon par RMN ¹⁹F a permis de révéler la présence de 66 % du complexe [(py)₂NiF₂(CF₃)₂] en solution. De manière très intéressante, lorsque cette réaction est conservée à température ambiante, deux nouveaux produits sont formés avec un excellent rendement de 93 % après 24 heures. Caractérisés par deux doublets à -63,6 ppm et -63,8 ppm, il s'agit des produits de trifluorométhylation du DCB (cette réactivité sera étudiée de manière détaillée au §IV.6.2.).



Entrée	Solvant	n XeF ₂	T (°C)	Temps (min)	[Ni ^{IV}] (%) ^(a)
1	CH ₃ CN	1	-40	15	50 ^(b)
2	CH ₃ CN	3	-40	15	50 ^(b)
3	pyridine	1	-40	15	60 ^(b)
4	pyridine	3	-40	15	60 ^(b)
5	DMF	1	-40	20	18
6	DMF	3	-40	40	50
7	DMF	5,6	-40	20	50
8	CH ₂ Cl ₂	1	-60	20	25 ^(c)
9	CH ₂ Cl ₂	3	-40	20	95
10	1,2-dichlorobenzène	1	-10	20	(d)
11	1,2-dichlorobenzène	3	-10	20	65 ^(e)
12	chlorobenzène	2	-40	90	84 ^(f)

(a) Rendement en nickel(IV) **IV.12** calculé par RMN ¹⁹F en utilisant le 4,4'-difluorobiphényle comme standard interne, (b) formation d'un complexe de nickel(III) détecté par RPE, (c) formation d'un complexe de nickel(IV) sans atome de fluor lié au centre métallique, (d) pas de standard interne utilisé, mais important rapport signal/bruit laissant supposer la présence d'espèces paramagnétiques de nickel(III), (e) formation rapide d'un précipité jaune, (f) rendement isolé.

Schéma IV-32 : Schéma général de la synthèse du complexe de nickel(IV) **IV.12** (haut) et tableau récapitulatif des résultats observés (bas)

De manière surprenante, lorsque cette dernière réaction est gardée à -10 °C, des cristaux jaunes se forment rapidement. D'une qualité suffisante, l'analyse par diffraction rayons X a permis de confirmer la formation du complexe de nickel(IV) **IV.12** envisagé (**Schéma IV-33**). Les deux ligands pyridine et les deux ligands CF₃ sont ainsi situés en *cis* tandis que les deux ligands F sont situés en *trans*. Les distances Ni1–C1 et Ni1–C2 (respectivement de 1,960(2) Å et de 1,969(2) Å) sont similaires à celles observées pour le seul complexe de nickel(IV) connu à ce jour (1,927 Å).^[3] Les distances Ni1–N1 et Ni1–N2 (respectivement de 2,0578(18) Å et de 2,0356(19) Å) sont de

l'ordre de celles obtenues pour le complexe de nickel(III) **IV.6** et sont en adéquation avec un ligand CF_3 en *trans* d'un ligand pyridine. Finalement, il est à noter que la géométrie octaédrique de ce complexe présente une légère distorsion puisque l'angle F1-Ni1-F2 est de $176,09(6)^\circ$ au lieu des 180° théoriquement attendus.

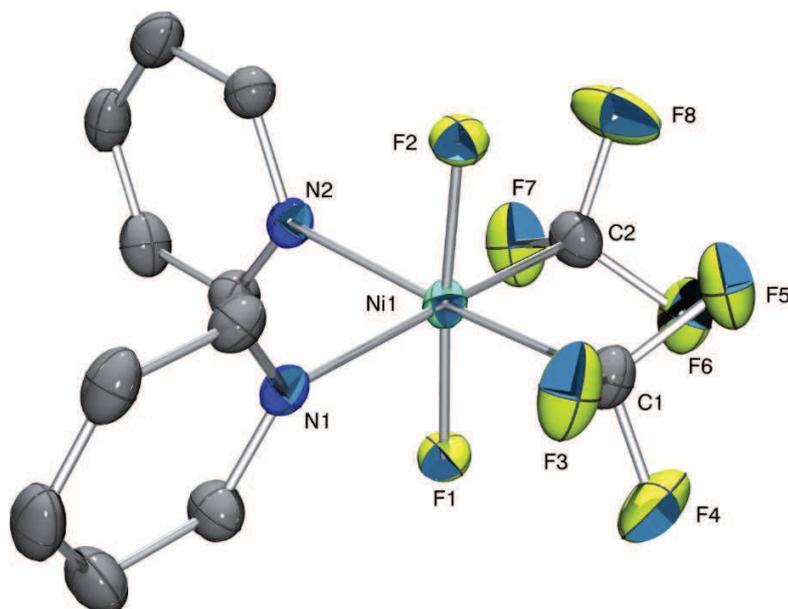


Schéma IV-33 : Structure du complexe $[(py)_2NiF_2(CF_3)_2]$, **IV.12**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Longueurs de liaisons [Å] et angles [$^\circ$] caractéristiques : $Ni1-C1$ 1,960(2); $Ni1-C2$ 1,969(2); $Ni1-N1$ 2,0578(18); $Ni1-N2$ 2,0356(19); $Ni1-F1$ 1,7825(14); $Ni1-F2$ 1,7880(14); $C1-Ni1-C2$ 90,73(10); $N2-Ni1-N1$ 87,94(7); $F1-Ni1-F2$ 176,09(6)

Dans un dernier effort pour isoler ce complexe, la réaction entre un équivalent du complexe de nickel(II) **IV.2** et deux équivalents de XeF_2 a été conduite dans un pilulier en PFA dans le DCB à -10°C (**Schéma IV-34**). Après 1h30 de réaction à -10°C , le mélange est cannulé dans un Schlenck, puis le complexe est précipité au pentane. La solution est filtrée et le solide est lavé avec du pentane et de l' Et_2O . Le complexe peut finalement être isolé sous la forme d'une poudre jaune avec un très bon rendement d'au moins 74 % et est stable à température ambiante. En suivant un protocole similaire dans le chlorobenzène et à -40°C , il a été possible d'isoler jusqu'à un gramme du complexe de nickel(IV) **IV.12** avec un très bon rendement de 86 %.

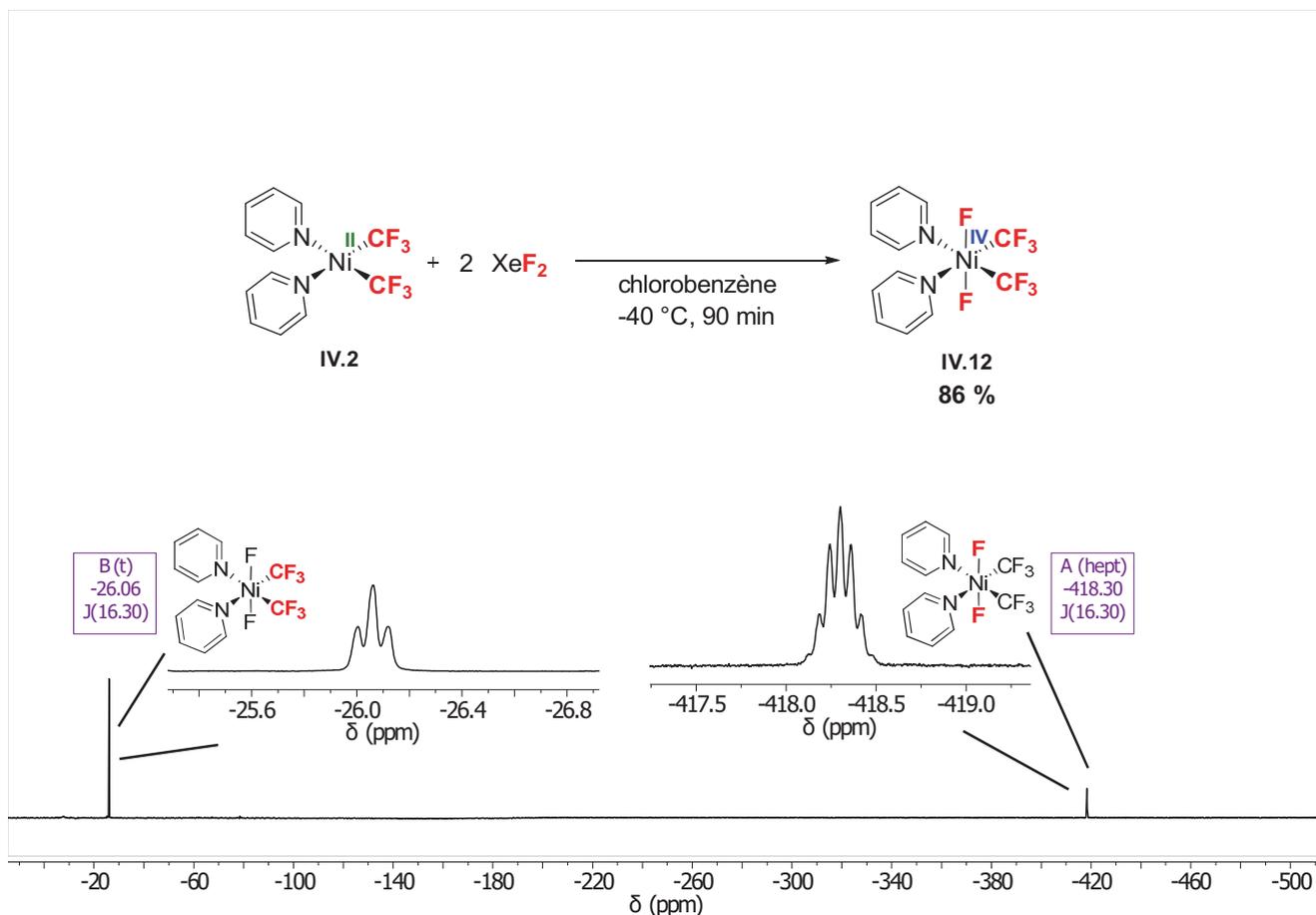


Schéma IV-34 : Voie de synthèse du complexe de nickel(IV) **IV.12** (haut) et spectre RMN ^{19}F obtenu après 910 min de réaction à -10°C (bas)

Il s'agit là du premier complexe isolé de nickel(IV) neutre portant deux ligands CF_3 et deux atomes de fluor. L'isolement de ce complexe va nous permettre d'étudier plus en détails sa réactivité.

IV.6.2. Trifluorométhylation du 1,2-dichlorobenzène

Le complexe de nickel(IV) ayant déjà prouvé sa capacité à activer une liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ dans le cas de la trifluorométhylation de la pyridine, sa réactivité a été étudiée vis-à-vis du DCB. Pour cela, le complexe **IV.12** est mis en présence d'un équivalent de 4,4'-difluorobiphényle (standard interne) et solubilisé dans 0,5 mL de DCB (**Schéma IV-35**).

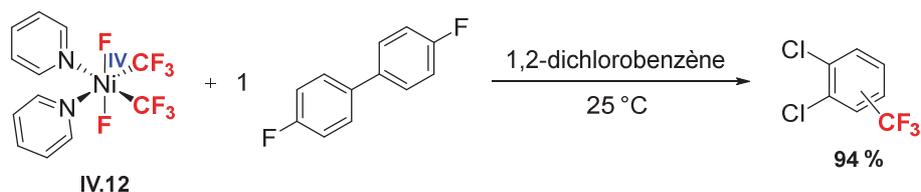
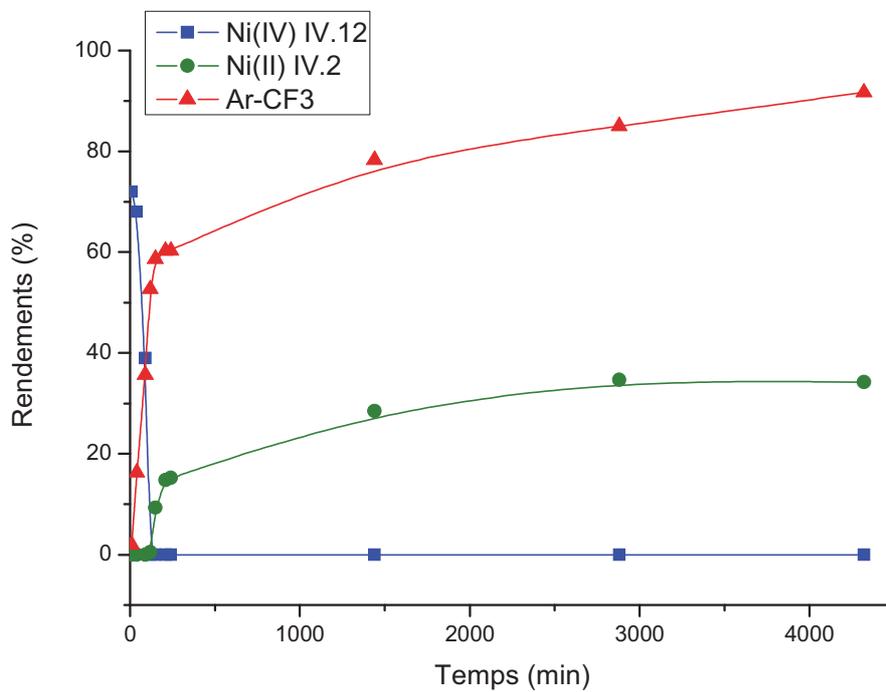
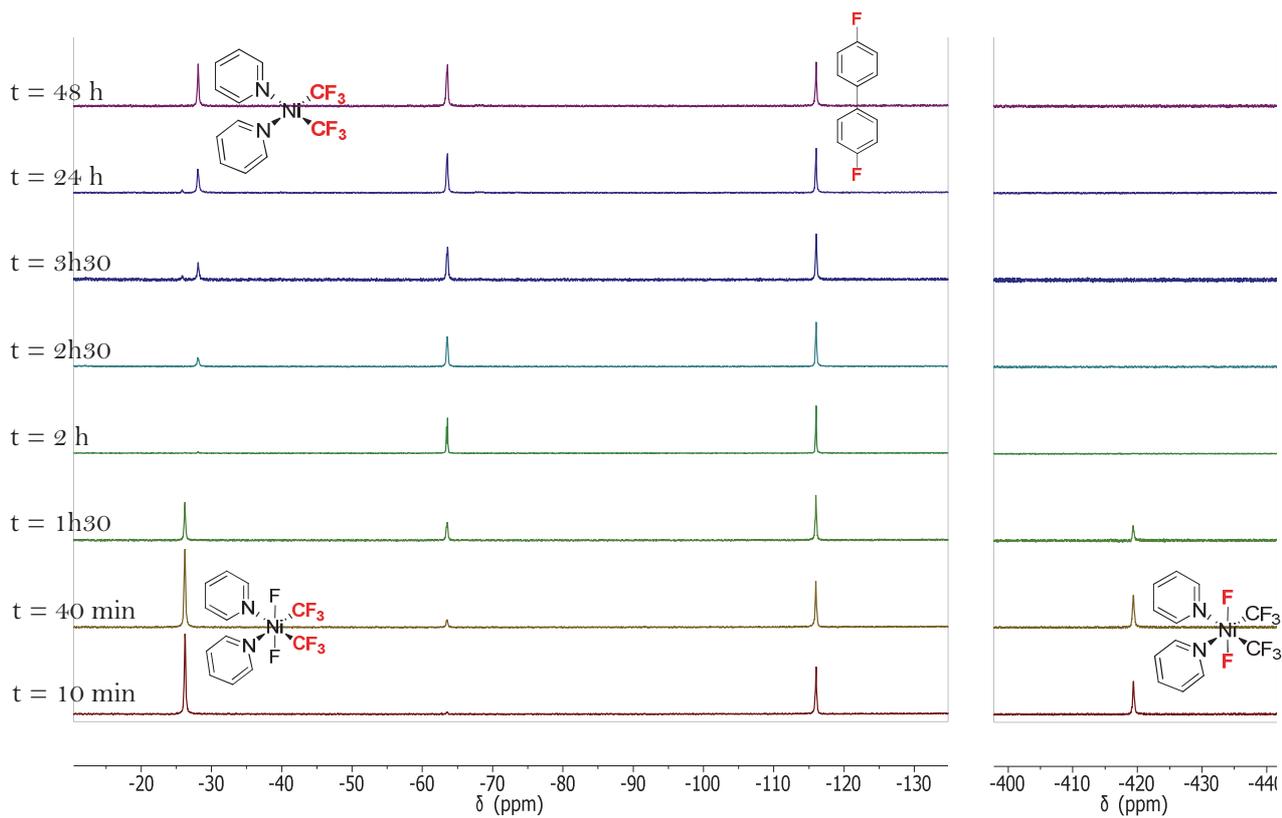


Schéma IV-35 : Réaction de fonctionnalisation de liaisons C–H du DCB

La réaction de formation du 1,2-dichlorobenzotrifluoride et du 2,3-dichlorobenzotrifluoride (Ar–CF₃) est suivie par spectroscopie RMN ¹⁹F et une courbe de suivi cinétique peut alors être obtenue (**Schéma IV-36**). Au début de la réaction, seule une partie du complexe de nickel(IV) **IV.12** est solubilisée dans le DCB et 72 % du complexe sont en solution. Le premier point à noter est que la disparition rapide du complexe **IV.12** s’accompagne de la formation de Ar–CF₃ et 53 % de produit de couplage sont obtenus après seulement 2 heures de réaction à température ambiante (le complexe **IV.12** a complètement disparu à ce moment). En revanche, aucune espèce de nickel diamagnétique n’est reformée lors de la consommation du complexe **IV.12**. À ce moment, un palier semble atteint en ce qui concerne la formation du produit de couplage. En effet, entre deux heures et quatre heures de réaction, le rendement en Ar–CF₃ ne passe que de 53 % à 60 %. Il est en revanche très intéressant de noter que le complexe [(Py)₂Ni(CF₃)₂], **IV.2**, commence à être formé. Ainsi, après 4 heures de réaction, 15 % du complexe **IV.2** sont formés. Une évolution lente conduit finalement à la formation de 94 % du produit de couplage Ar–CF₃ et de 34 % du complexe de nickel(II) **IV.2** après trois jours de réaction à 25 °C. Finalement, il semble que deux mécanismes réactionnels se succèdent au cours de cette réaction.



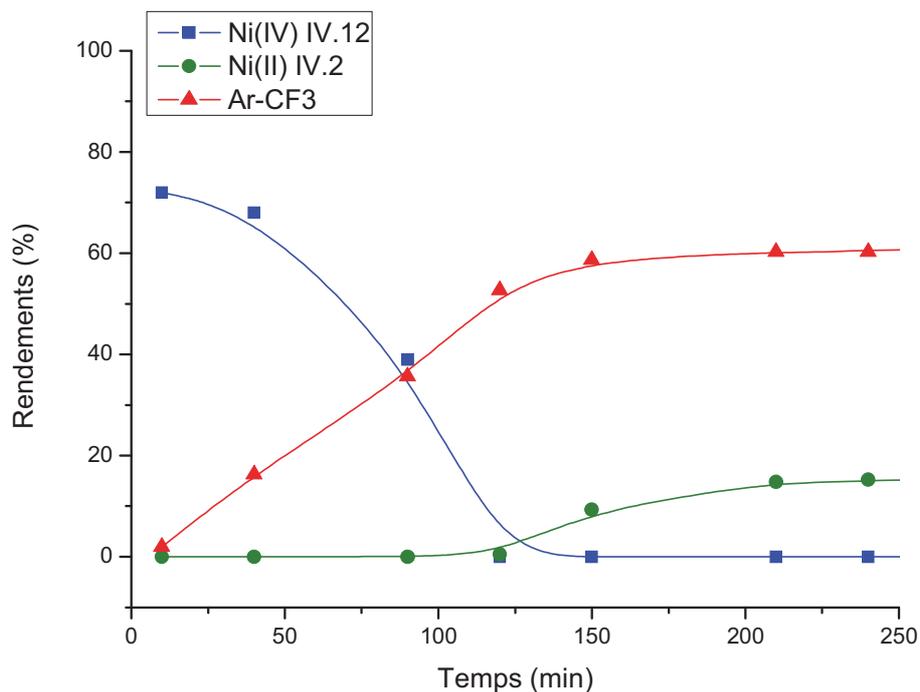


Schéma IV-36 : Suivi cinétique par RMN ^{19}F de la réaction de formation de Ar-CF_3

On peut donc noter que deux mécanismes successifs de cinétiques différentes sont mis en jeu. Tout d'abord, la première étape correspond à une réaction rapide conduisant à la formation de 50 % de Ar-CF_3 . Cette étape peut suivre deux voies : soit une élimination réductrice classique faisant intervenir un fluorure (**Schéma IV-37, haut**), soit un mécanisme de type radicalaire conduisant à la formation d'un complexe de nickel(III) puis d'un complexe de nickel(II) (**Schéma IV-37, bas**). Les deux mécanismes envisagés conduisent à la formation de 50 % de Ar-CF_3 et d'un complexe de nickel(II) portant un atome de fluor et un groupement CF_3 .

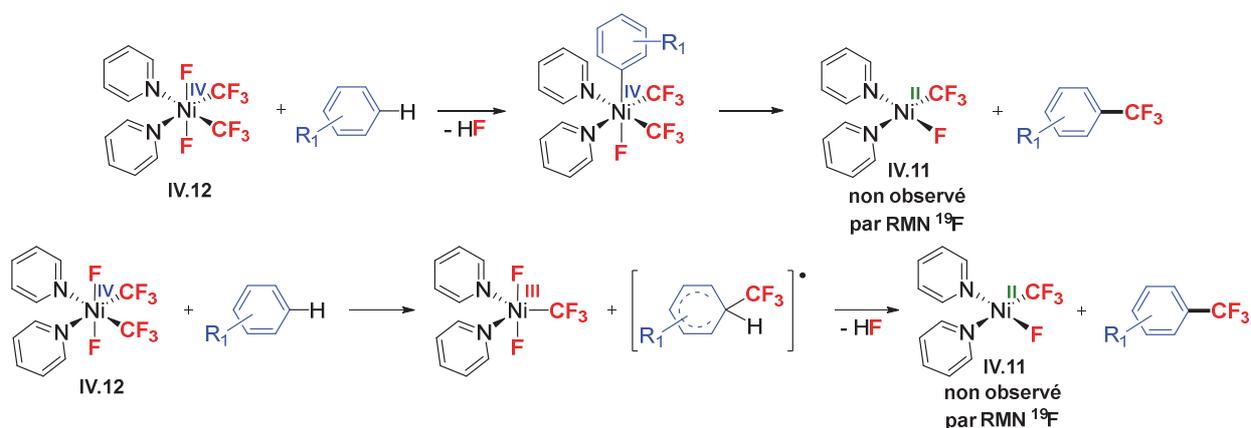
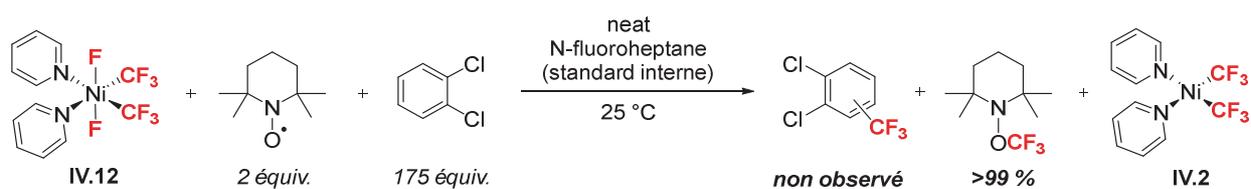
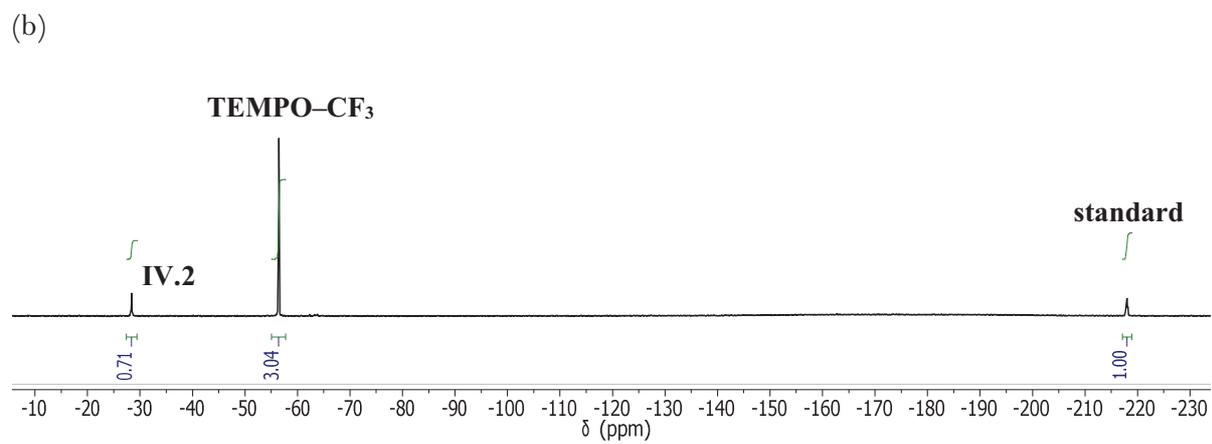
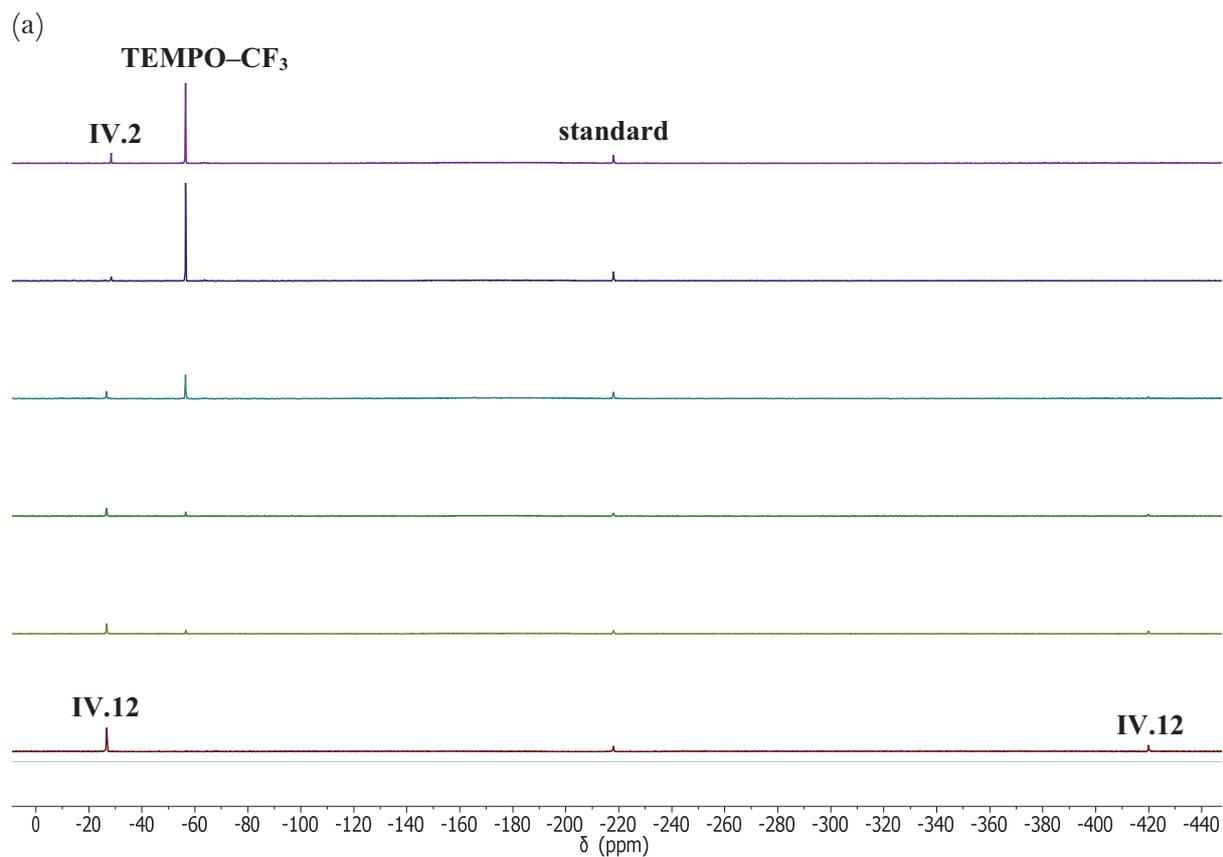


Schéma IV-37 : Mécanismes envisagés pour la première étape de la réaction de trifluorométhylation du DCB : mécanisme d'élimination réductrice classique (Ni(IV)/Ni(II) via fluorure (haut) ou mécanisme de type radicalaire Ni(IV)/Ni(III)/Ni(II) (bas).

Dans le but de discriminer l'un ou l'autre des deux mécanismes, deux réactions de trifluorométhylation du DCB effectuées en présence de pièges à radicaux ont été conduites. La première implique l'utilisation de deux équivalents du radical TEMPO pour 2 équivalents de *N*-fluoroheptane (standard interne) et 175 équivalents de DCB (**Schéma IV-38**). La réaction est alors chauffée à 25 °C et son évolution est suivie par RMN ¹⁹F. Après deux jours de réaction, un signal unique -56,5 ppm correspondant à l'adduit TEMPO-CF₃ est observé. [20] La formation de cet adduit a pu être confirmée par spectrométrie de masse haute résolution (ionisation chimique) à partir d'une réaction concentrée réalisée en utilisant seulement 26 équivalents de 1,2-dichlorobenzène.





(c)

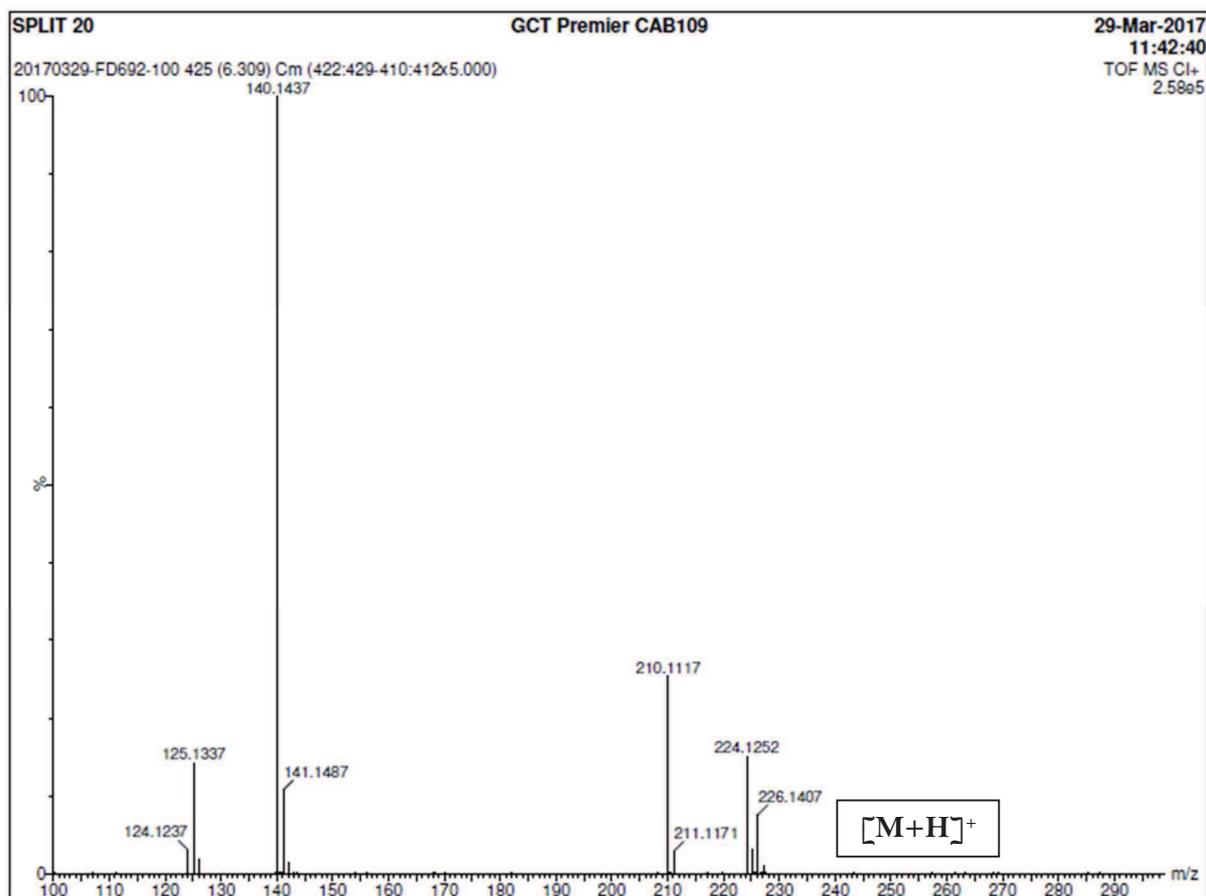
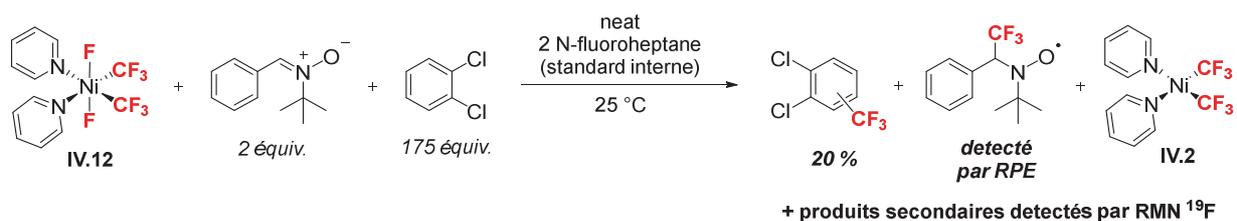
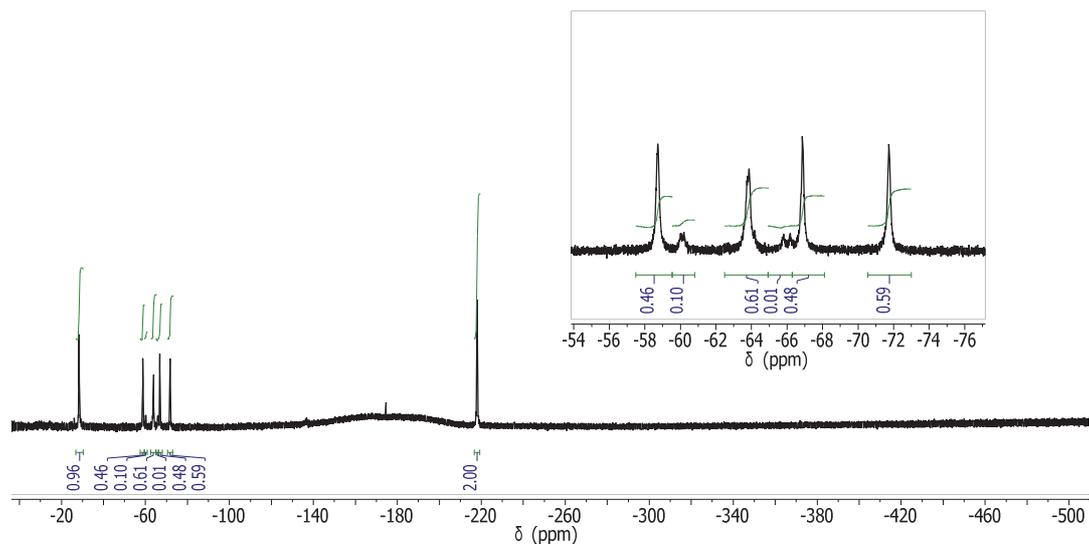


Schéma IV-38 : (a) Superposition d'une série de spectres RMN ^{19}F du mélange réactionnel après 72 heures ; (b) Spectre RMN ^{19}F du mélange réactionnel après 72 heures ; (c) Spectre de masse d'un échantillon du brut de la réaction (GC-HRMS(DCI- CH_3)).

La seconde réaction correspond à l'utilisation de deux équivalents du PBN pour 2 équivalents de *N*-fluoroheptane (standard interne) et 175 équivalents de DCB (*Schéma IV-39*). La réaction est alors chauffée à 25 °C et son évolution est suivie par RMN ^{19}F ainsi que par spectroscopie de RPE. Après 24 heures de réaction, on observe par RMN ^{19}F la formation de 20 % de produits de couplage seulement ainsi que d'autres produits secondaires. Dans le même temps, la formation du radical PBN- CF_3 est observée par spectroscopie de RPE. [1]



(a)



(b)

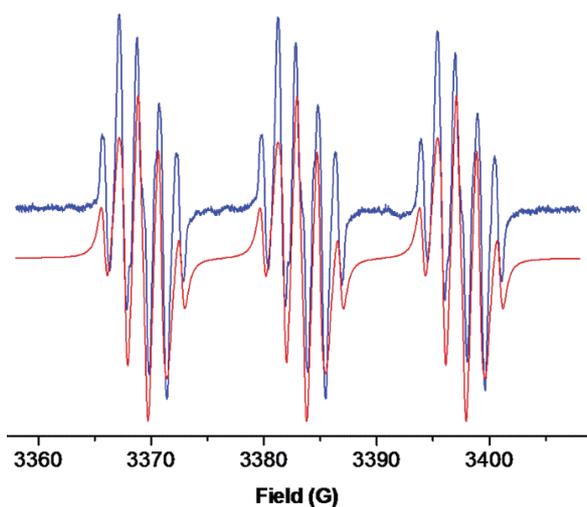


Schéma IV-39 : (a) Spectre RMN ^{19}F du mélange réactionnel après 24 heures ; (b) Spectre RPE (ligne bleue) du milieu réactionnel dans un mélange 3:1 PrCN:DCB à 120 K, et le spectre simulé (ligne rouge) en utilisant les paramètres suivants : $g = 2,006$ ($A_N = 14,1$ G, $A_F = 1,82$ G, $A_H = 1,39$ G).

Ces deux réactions démontrent ainsi que le mécanisme mis en jeu est de type radicalaire tel que présenté en *Schéma IV-37, bas*. Le complexe de nickel(IV) engendre la libération de radicaux de type $\bullet\text{CF}_3$ et $\bullet\text{F}$ conduisant à la formation du produit Ar-CF_3 , de HF et d'un complexe de nickel(II), **IV.11**, non observé par spectroscopie de RMN ^{19}F .

Dans un effort supplémentaire, une réaction analogue a été conduite à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ dans l'acétonitrile en utilisant la bipyridine comme substrat à trifluorométhyle. A basse température, la solution prend lentement une coloration verte et les produits de trifluorométhylation commencent à se former. Si la réaction est chauffée à $25\text{ }^\circ\text{C}$, le mélange réactionnel prend alors une teinte verte foncée et aucun signal correspondant à des espèces de type $[\text{Ni-CF}_3]$ ne peut être détecté. Il a alors été possible d'obtenir des cristaux verts de qualité suffisante pour les analyser par diffraction des rayons X (*Schéma IV-40*). Il s'agit d'un complexe dimérique de nickel(III) portant trois atomes de fluor pontant. Un centre métallique porte trois ligands pyridine alors que l'autre atome de nickel porte trois groupements CF_3 . Ce complexe **IV.13'** peut correspondre à un analogue du complexe **IV.13** pour lequel un échange de ligand a eu lieu entre un ligand pyridine et un groupement CF_3 . Ce résultat vient donc corroborer l'hypothèse d'une réaction de médiamutation rapide entre les complexes **IV.11** et **IV.12** pour former un complexe paramagnétique, non observé par RMN (*Schéma IV-41*). Toutefois, si des cristaux de ce complexe sont mis en solution dans le 1,2-dichlorobenzène, seuls 4 % de produits de trifluorométhylation est observés par RMN ^{19}F après 24 heures à $25\text{ }^\circ\text{C}$. Les complexes **IV.13/IV.13'** ne sont donc pas responsables de la réaction de trifluorométhylation observée.

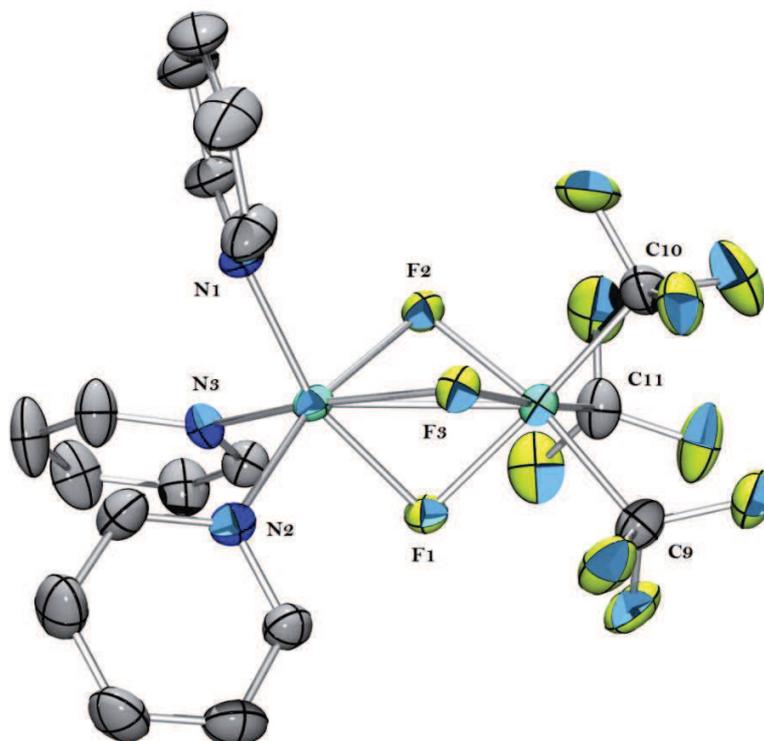


Schéma IV-40 : Structure du complexe $[(py)_3Ni(\mu-F)_3Ni(CF_3)_3]$, **IV.13'**, obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal (ellipsoïdes à 50 % de probabilité). Longueurs de liaisons [\AA] et angles [$^\circ$] caractéristiques : Ni1–N1 2,0684(13); Ni1–N2 2,0415(18); Ni1–N3 2,0685(13); Ni1–F1 2,0641(9); Ni1–F2 2,0510(13); Ni1–F3 2,0641(9); Ni2–F1 1,9151(9); Ni2–F2 1,9186(3); Ni2–F3 1,9151(9); Ni2–C9 1,929(3); Ni2–C10 1,929(9); Ni2–C11 1,931(11); Ni1–Ni2 2,7124(4)

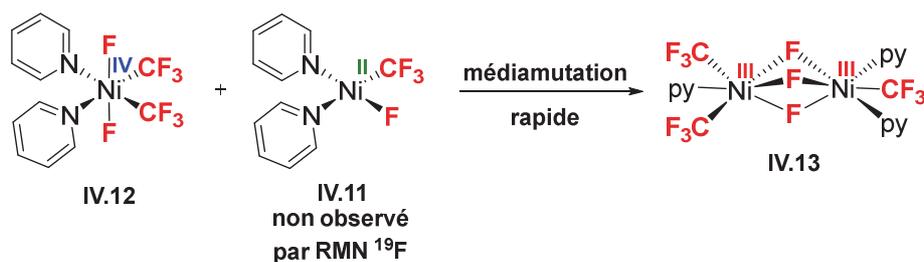


Schéma IV-41 : Hypothèse de formation du complexe **IV.13**

Le second mécanisme semble clairement plus lent puisque trois jours sont nécessaires pour compléter la réaction. Dans l'idée le complexe de nickel(II) **IV.2** est alors formé dans les mêmes proportions que le produit de couplage jusqu'à la fin de la réaction (39 % supplémentaires de Ar-CF₃ sont obtenus alors que 34 % du complexe **IV.2** sont formés entre deux heures et trois jours de réaction). Au final, 94 % de produits de trifluorométhylation sont ainsi obtenus. Nous avons

envisagé deux mécanismes probables pour expliquer cette réaction. Il pourrait par exemple s'agir d'une réaction radicalaire à partir d'un complexe de nickel(III) formé suite au premier mécanisme. La seconde hypothèse est une réaction de dismutation d'un complexe de nickel(III) conduisant à la formation du complexe **IV.2** et d'un complexe de nickel(IV). La réaction d'élimination réductrice permettant la formation de Ar-CF₃ se produirait alors rapidement à ce complexe de nickel(IV), expliquant la non-observation de son signal en RMN ¹⁹F. Pour l'heure, aucune étude n'a permis de discriminer l'un de ces deux mécanismes. Toutefois, il est à noter que la présence d'un excès d'oxydant (3 équivalents) doit conduire à l'oxydation du complexe de nickel(III) en un complexe de nickel(IV) permettant ainsi la formation de 93 % de produit de couplage après seulement 24 heures de réaction à température ambiante.

Cette étude confirme pour la première fois la capacité d'une espèce de nickel(IV) [Ni^{IV}F] à promouvoir l'activation de liaisons C(sp²)-H pour la formation de liaisons C-CF₃ avec un excellent rendement. Si le suivi cinétique a permis de mettre en évidence deux mécanismes distincts au cours de la réaction de trifluorométhylation du DCB, de nombreuses études restent à mener afin d'isoler les espèces intermédiaires et d'élucider complètement le mécanisme de cette réaction.

IV.7. Conclusions et perspectives

En conclusion, une série de complexes de nickel(II) portant des groupements CF_3 a pu tout d'abord être isolée sur une échelle multi-grammes. Puis, une famille de complexes de nickel(III) dimériques et monomériques a pu être synthétisée à partir de ligands à bases azotées monodentes, bidentes ou tridentes. Si ces complexes n'ont pas démontré une bonne capacité à la formation de liaison $\text{C}-\text{CF}_3$ dans les conditions expérimentales décrites, ils restent néanmoins d'un intérêt important et des investigations approfondies sur leur réactivité seront nécessaires à l'avenir. En revanche, la formation de nouveaux complexes dimériques ou monomériques à partir du complexe de nickel(III) **IV.5** permet d'envisager son utilisation en tant que plateforme pour la synthèse de nombreux complexes de nickel(III).

Dans un second temps, un complexe de nickel(IV) a pu être synthétisé à partir d'un complexe de nickel portant des groupements CF_3 et simplement stabilisé par deux ligands pyridine. Ce complexe a pour la première fois démontré sa capacité à promouvoir l'activation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ de la pyridine pour la formation de liaisons $\text{C}-\text{CF}_3$. Des études mécanistiques ont été menées et ont permis de détecter et/ou de cristalliser des espèces intermédiaires. Ces efforts ont ainsi permis d'émettre des hypothèses sur le mécanisme de la réaction de trifluorométhylation de la pyridine. Il s'agit bien entendu des premières études portant sur la trifluorométhylation de noyaux aromatiques et de nombreuses questions restent à élucider telles que le rôle du complexe de nickel(III) détecté au cours de la réaction ou la nature du mécanisme mis en jeu (intra- ou intermoléculaire).

Plus particulièrement, le complexe neutre de nickel(IV), **IV.12**, portant deux ligands CF_3 et deux atomes de fluor a pu être cristallisé. Une fois isolé sous forme solide, ce complexe est stable à température ambiante. Comme dans le cas de la pyridine, il a ensuite démontré sa capacité à activer d'autres liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ pour trifluorométhyliser des noyaux aromatiques tels que le DCB. Une ébauche d'étude mécanistique a permis de mettre en évidence la présence de deux mécanismes successifs (le premier, plus rapide que le second) conduisant à la formation de ce produit de couplage. Il a également pu être démontré que des mécanismes de type radicalaire sont en réalité mis en jeu.

L'isolement de ce complexe de nickel(IV) permettra d'une part de compléter l'étude mécanistique de la formation de la trifluorométhylpyridine. D'autre part, il permet d'envisager la

fonctionnalisation d'autres substrats tels que des alcools ou des thiols étant donné que ces groupements possèdent une liaison O–H ou S–H plus activée que les liaisons C–H de la pyridine ou du DCB. En effet, l'insertion de groupement OCF_3 ou SCF_3 revête également un intérêt important dans le domaine pharmaceutique.

Références bibliographiques

- [1] C. P. Zhang, H. Wang, A. Klein, C. Biewer, K. Stirnat, Y. Yamaguchi, L. Xu, V. Gomez-Benitez, D. A. Vacic, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8141–8144.
- [2] J. R. Bour, N. M. Camasso, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8034–8037.
- [3] N. M. Camasso, M. S. Sanford, *Science* **2015**, *347*, 1218–1220.
- [4] J. R. Bour, N. M. Camasso, E. A. Meucci, J. W. Kampf, A. J. Canty, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16105–16111.
- [5] E. Lee, J. M. Hooker, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17456–17458.
- [6] H. Ren, H.-Y. Wey, M. Strebler, R. Neelamegam, T. Ritter, J. M. Hooker, *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 611–615.
- [7] V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4632–4641.
- [8] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, *23*, 3398–3416.
- [9] N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878–2879.
- [10] S. Yu, Y. Dudkina, H. Wang, K. V. Kholin, M. K. Kadirov, Y. H. Budnikova, D. A. Vacic, *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 19443–19446.
- [11] F. Tang, N. P. Rath, L. M. Mirica, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3113–3116.
- [12] X. Ottenwaelder, R. Ruiz-García, G. Blondin, R. Carasco, J. Cano, D. Lexa, Y. Journaux, A. Aukauloo, *Chem. Commun.* **2004**, 504–505.
- [13] H. J. Krueger, R. H. Holm, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3645–3647.
- [14] D. S. Russell, E. I. Baucom, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2064–2069.
- [15] T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214–8264.
- [16] Y. Yamaguchi, H. Ichioka, A. Klein, W. W. Brennessel, D. A. Vacic, *Organometallics* **2012**, *31*, 1477–1483.
- [17] X.-W. Liu, J. Echavarren, C. Zarate, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12470–12473.

- [18] W. Zhou, S. Zheng, J. W. Schultz, N. P. Rath, L. M. Mirica, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5777–5780.
- [19] V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 994–996.
- [20] Y.-F. Wang, G. H. Lonca, S. Chiba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1067–1071.

Conclusion générale et perspectives

L'objectif principal de ce projet de recherche a consisté en l'exploration des propriétés que peuvent offrir les différents degrés d'oxydation que peut atteindre un complexe de nickel. Ces propriétés variées ont permis d'étudier différentes réactivités telles que la formation de liaisons C–C ou C–CF₃. Si ces travaux ont majoritairement été basés sur des études expérimentales, il est important de noter que des calculs théoriques ont permis de compléter et rationaliser la quasi-totalité des résultats obtenus.

Dans une **première partie**, l'objectif était d'étudier les réactions de couplage croisé pour la formation de liaisons C–C supportées par un complexe de nickel à basse valence. Nous avons choisi de développer une plateforme de nickel à basse valence portant un ligand *bis*-phosphine « (dcpp)Ni » dans le but de favoriser un mécanisme réactionnel de type Ni(0)/Ni(II). Nous avons alors synthétisé une famille de complexe de nickel(0) portant le ligand ancillaire dcpp et différents ligands stabilisants tels que toluène, naphthalène, PPh₃,... La cinétique de l'étape d'addition oxydante aux complexes de nickel(0) a permis d'identifier les meilleurs candidats pouvant servir de pré-catalyseurs. Des études catalytiques et mécanistiques ont alors porté sur la réaction de Negishi. Les résultats ont d'une part montré que le complexe [(dcpp)Ni(η²-toluène)] était un pré-catalyseur aussi efficace que les meilleurs catalyseurs au nickel rapportés à ce jour pour cette réaction. D'autre part, des études expérimentales et par calculs théoriques ont permis de complètement déterminer le mécanisme de cette réaction de couplage croisé qui fonctionne exclusivement sur un système Ni(0)/Ni(II). Nous avons ensuite désiré étudier la réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura. En effet, seul l'agent de couplage variant d'une réaction à l'autre, il nous paraissait raisonnable d'envisager un mécanisme similaire. Toutefois, les réactions effectuées ont montré que le complexe de nickel(II) résultant de l'étape d'addition oxydante n'était pas actif en catalyse. Une étude mécanistique préliminaire a alors permis de mettre en évidence la formation d'un produit de réaction entre le complexe de nickel(0) [(dcpp)Ni(η²-naphthalène)] et un acide boronique. Si la formation d'un complexe de nickel(0) anionique [(dcpp)Ni(Ar)]⁻ reste pour l'heure hypothétique, il semble que l'espèce ainsi formée est compétente à la formation de liaisons C–C. Finalement, les premières études sur l'influence des substituants des noyaux

aromatiques ont montré que le système « (dcpp)Ni » développé pouvait être un bon candidat pour réaliser une réaction de couplage croisé entre deux substrats désactivés.

Si une famille de complexe de nickel(0) a pu être obtenue, la synthèse d'autres complexes de nickel(0) peut être envisagée en utilisant le réducteur organique récemment utilisé par l'équipe de Mashima pour synthétiser des complexes de titane à basse valence (1,4-bis(triméthylsilyl)-1,4-dihydropyrazine). De plus, si pour la réaction de Negishi, le mécanisme réactionnel a pu être parfaitement défini, de nombreuses questions restent à élucider en ce qui concerne le mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura. L'un des points clés est bien évident la synthèse et l'isolement du complexe anionique de nickel(0) proposé dans ce manuscrit.

Dans une **deuxième partie**, l'objectif était de prendre avantage de la capacité des complexes de nickel à haute valence à promouvoir facilement l'étape d'élimination réductrice pour former des liaisons C-CF₃. Notre projet était plus particulièrement de développer des complexes de nickel portant à la fois des atomes de fluor et des groupements CF₃. La synthèse et l'isolement de différents précurseurs de nickel(II) portant deux groupements CF₃ a ainsi permis d'étudier leur oxydation *via* l'utilisation d'oxydants fluorés. Dans un premier temps, il a ainsi été possible d'accéder à un complexe dimérique de nickel(III) ne portant que des ligands acétonitrile, des groupements CF₃ et des atomes de fluor pontant, alors qu'il semblait jusqu'alors convenu que des complexes de nickel(III) ne pouvait être stabilisés qu'en utilisant des ligands fortement donneurs et encombrants. Ce complexe peut par ailleurs servir de plateforme pour la synthèse d'autres complexes de nickel(III), dimériques ou monomériques. L'utilisation des complexes de nickel(II) portant un ligand bidenté ou tridenté (bipy ou terpy) a par ailleurs permis d'accéder à deux autres complexes de nickel(III) monomérique et dimérique, respectivement. Ces complexes de nickel(III) n'ont toutefois pas permis la formation de liaisons C-CF₃. C'est pourquoi l'oxydation du complexe de nickel(II) portant deux ligands monodentes (py), permettant un plus grand degré de liberté, a été étudiée. Les premiers résultats ont mis en évidence la formation d'un complexe de nickel(IV) portant deux atomes de fluor et deux groupements CF₃. Ils ont également montré la capacité de ce complexe à promouvoir la trifluorométhylation de la pyridine *via* l'activation d'une liaison C-H du noyau aromatique. L'utilisation de XeF₂ comme source de fluor oxydante a finalement conduit à l'isolement du premier complexe de nickel(IV) neutre portant deux atomes de fluor, deux groupements CF₃ et simplement deux ligands pyridine. Ce complexe a par la suite confirmé sa capacité à activer des liaisons C-H de noyaux aromatiques, tel que le 1,2-dichlorobenzène,

conduisant à la trifluorométhylation du substrat avec un très bon rendement. Une étude cinétique a conduit à la détection deux mécanismes successives pour cette réaction. Si le second mécanisme reste à élucider, il a été possible de cristalliser un complexe dimérique de nickel(III). Ce complexe ne suit toutefois pas la cinétique de trifluorométhylation observée.

Des efforts restent à fournir pour le développement du complexe dimérique de nickel(III) en tant que plateforme pour la synthèse d'autres complexes de nickel(III), monomériques ou dimériques. Le complexe de nickel(IV) ayant pu être isolé, l'étude mécanistique sur la réaction de trifluorométhylation de la pyridine devra être complétée. Ce complexe ayant prouvé sa capacité à promouvoir l'activation de liaisons C–H de noyaux aromatiques, la fonctionnalisation d'autres substrats tels que les alcools, les thiols, voir mêmes les acides boroniques et les silanes reste à explorer, tout comme les mécanismes réactionnels associés.

Experimental Part

A. Experimental Conditions

A.1. General Procedures

The reactions and manipulations reported in this manuscript were carried out under an atmosphere of dry argon using standard Schlenk techniques or in a nitrogen-filled glovebox, if not otherwise stated. Dichloromethane, diethyl ether, pentane, tetrahydrofuran, toluene and acetonitrile were dried by passage through activated molecular sieves (3 Å), using an mBraun solvent purification system. Acetonitrile was dried and stored over molecular sieves (3 Å). Petroleum ether was dried and stored over molecular sieves (3 Å). All solvents were degassed by reduce pressure at *ca.* -100 °C and finally stored under argon in rotaflores. Deuterated solvents were dried and stored over molecular sieves (4 Å). 1,3-bis(dicyclohexylphosphino)propane was obtained from Cytec Solvay Group. Other chemical products were purchased from Sigma-Aldrich, AlfaAesar, Strem chemical, Fluorochem and Apollo Scientific (mostly for fluorinated compounds).

A.1. Characterization techniques

A.1.1. NMR Spectroscopy

Solution ^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{31}P NMR spectra were recorded on Bruker Avance 300, 400 and 500 spectrometers at the indicated frequencies and at 298 K, unless otherwise stated. Chemical shifts (δ) are expressed with a positive sign, in part per million (ppm). ^1H and ^{13}C chemical shift are referenced internally to residual protio- (^1H) or deuterio- (^{13}C) solvent, while ^{11}B and ^{31}P chemical shifts are relative to $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ and 85% H_3PO_4 (aq) external references, respectively and ^{19}F chemical shifts are relative to 4,4'-difluorobiphenyl (fixed at -116.17 ppm) or *N*-fluoroheptane (fixed at -218 ppm) internal references. The following abbreviations and their combinations are used: br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; hept, heptuplet; m, multiplet. The ^1H and ^{13}C resonance signals were attributed by means of 2D HSQC and HMBC experiments.

A.1.2. EPR Spectroscopy

X-band EPR spectra were recorded with a Bruker Elexsys E500 spectrometer, and were performed in 3:1 PrCN:dcb glassy frozen solution at 120 K, if not otherwise stated. The measurements were carried out using a microwave frequency of approximately 9.5 GHz. All spectra were recorded using a microwave power of 5.1 mW, across a sweep width of 1600 G (centered at 3150 G) with a modulation amplitude of 4 G. Simulated spectra were calculated using the software Easyspin 5.1.4 on Matlab R2016a. [1]

A.1.3. Elemental Analysis

Elemental analyses were performed by the microanalysis service of CNRS at Gif-sur-Yvette (for compounds related to Chapter 2) and by the Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest at Rennes (for compounds related to Chapter 4).

A.1.4. X-ray Crystallography

Crystallographic data were collected at 193(2) K on a Bruker-AXS SMART APEX II diffractometer or on a Bruker-AXS D8-Venture diffractometer equipped with a CMOS detector or on a Bruker-AXS Quazar APEX II diffractometer, with Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) and using an oil-coated shock-cooled crystal. Temperature-sensitive crystals were selected under the microscope using Stalke's X-Temp 2 device. [2] Phi- and omega-scans were used. The data were integrated with SAINT and a semi-empirical absorption correction with SADABS was applied. [3,4] Space groups were determined on the basis of symmetric absences and intensity statistics. The structures were solved by direct methods (ShelXS-97) [5] or using intrinsic phasing method (ShelXT) [6], and refined using the least-squares method on F^2 (ShelXL). [7] All non-H atoms were refined with anisotropic displacement parameters. Hydrogens atoms were refined isotropically at calculated positions using a riding model with their isotropic displacement parameters constrained to be equal 1.5 times the equivalent isotropic displacement parameters of their pivot atoms for terminal sp³ carbon and 1.2 times for all other carbon atoms.

The thermal ellipsoids of molecular structures shown in the presentations determined by single crystal X-ray diffraction in this thesis are at the 50 % probability level. ORTEP views were

obtained using ORTEP 3.0 for Windows. [8] The following color code indicating respective atom type in the depicted molecular structures is used throughout this manuscript: hydrogen, white; carbon, gray45; boron, orange; nitrogen, blue; oxygen, red; fluorine, yellowgreen; phosphorus, orangered; chlorine, mediumspringgreen; bromine, brown; nickel, mediumaquamarine.

A.1.5. Theoretical Studies

Theoretical studies were performed by Nicolas Mézailles at the DFT level of theory with the Gaussian 09 program package, [9] using B3PW91 functional. [10,11] 6-31G* was used as basis set for non-metallic elements (C, H, N, F, Cl, P) [12] and the all-electron Def2-TZVP basis set for nickel and zinc. [13] Geometry optimizations were carried out without any symmetry restrictions. The nature of the maxima, minima or saddle points was verified by the absence or presence of only one negative eigenvalue, respectively. For theoretical studies in Chapter 2, a single point PCM9 calculation has been performed using the same parameters to account for the inclusion of solvent effects using the method described by Maseras and coworkers, [14] and a single point calculation with the same functional including empirical D3 dispersion correction as described by Grimme [15] with increased basis set precision (6-311+G** for all non-metallic atoms [16,17]) allowed us to account for the dispersion interactions, as described by Harvey and coworkers. [18] The stationary points were characterized as minima by full vibration frequencies calculations (no imaginary frequency), and the transition states by having just one. An IRC computation has been performed to ascertain the validity of the structure of the TS between two concerned minima. The validity of the restricted singlet reaction path has been ascertained by computing all structures in their triplet states, and comparing their energies to the unrestricted singlet structures.

B. Procedures

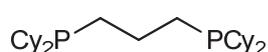
B.1. General Remarks

As low-valent nickel complexes are extremely sensitives toward oxygen and water, different precautions were taken to avoid any decomposition. Therefore, purification steps were carried out by washing desired complexes using centrifugation process and glovebox techniques.

Even though, complexes were not always completely pure. On the other hand, high-valent nickel complexes are furthermore sensitive toward temperature. Most of the manipulations were carried using cold bath kept at low temperature with cryostat apparatus. All reactions were carried out using vacuum line or glovebox techniques.

B.2. Chapter II

Compound II.1



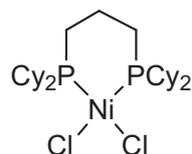
Synthesis of 1,3-bis(dicyclohexylphosphino)propane (dcpp): The synthesis of the dcpp ligand was upscaled following a procedure described by Issleib and Müller.^[19] A Schlenck flask was charged with 1.0 equivalent of dicyclohexylphosphine (1.97 g, 9.95 mmol) in 7 mL of THF. At -78 °C, 1.05 equivalents of *n*-butyllithium (6.5 mL, 10.05 mmol) were slowly added. The mixture was kept at -78 °C for 15 min, then warmed up to RT and kept at this temperature for 1 hour. At -78 °C, 0.5 equivalent of 1,3-dichloropropane (472 μL, 0.49 mmol) were slowly added. The mixture was kept at -78 °C for 15 min, then warmed up to RT and kept at this temperature for 2 hours. Solvents were evaporated to 2 mL and LiCl was precipitated by adding 7 mL of pentane. The mixture was filtered through a Celite® plug and washed with an additional 40 mL of pentane. Solvents were finally evaporated to afford 2.11 g of the desired dcpp ligand as a yellow oil (97% yield).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 2.38 – 0.65 (m, 50 H, **Cy** + **CH₂**) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 30.14 – 25.62 (m, **Cy** + **CH₂**) ppm.

³¹P {¹H}-NMR (121.5 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ -6.7 (s, **2P**) ppm.

Compound II.2



Synthesis of [(dcpp)NiCl₂]: In a Schlenck flask, dcpp ligand (2.23 g, 5.12 mmol) was dissolved in 10 mL of THF. One equivalent of [(DME)NiCl₂] (1.12 g, 5.12 mmol) was then added and the mixture was stirred at RT overnight. THF was evaporated to 1 mL and the complex was precipitated with 10 mL of pentane. The solution was then filtered *via* cannula and the solid was washed with 2x10 mL of pentane and 2x10 mL of Et₂O.

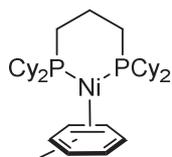
It was finally dried under vacuum overnight at 40 °C to afford 2.43 g of the desired orange solid (90% yield). Suitable crystals for X-ray diffraction were grown by slow evaporation of a dichloromethane solution of the complex at -25 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , 25 °C): δ 3.00 (t, 4H, $^2J_{\text{H,H}} = 12,5$ Hz, CH or CH_2 αP), 2.34 (d, 4H, $^2J_{\text{H,H}} = 12,5$ Hz, CH or CH_2 αP), 1.91 – 1.70 (m., 16H, CH_2 + CH_2 Cy), 1.54 (sextd., 8H, $^2J_{\text{H,H}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3,5$ Hz, CH_2 Cy), 1.36 (sextt., 8H, $^2J_{\text{H,H}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3,5$ Hz, CH_2 Cy), 1.31 – 1.21 (m., 8H, $^2J_{\text{H,H}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3,5$ Hz, CH_2 Cy) ppm.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (121,5 MHz, CD_2Cl_2 , 25 °C): δ 18.2 (br s, 2P) ppm.

Elemental analysis calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{NiP}_2$, C: 57.27, H: 8.90; found, C: 57.31, H: 8.79.

Compound II.3



Synthesis of $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-toluene})]$: One equivalent of $[(\text{dcpp})\text{NiCl}_2]$ (200 mg, 0.35 mmol) and 2.1 equivalent of KC_8 (100 mg, 0.74 mmol) were suspended in 2 mL of toluene and the reaction mixture was stirred overnight at from -25 °C to RT. $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-toluene})]$, **II.3**, and $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2\text{Ni}(\text{dcpp})]$, **II.4**, were extracted from precipitated KCl and graphite through successive centrifugations. The first fraction contained most of the $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2\text{Ni}(\text{dcpp})]$ and was therefore put aside. At best only 7 % of $[(\text{dcpp})\text{NiH}]_2$ were produced. Yellow fractions 2 - 5 containing $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-toluene})]$ were collected and titrated by $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ with PPh_3 as internal standard. The complex was kept as a toluene solution at -25 °C. Single crystals for X-ray diffraction analysis could be grown from this solution.

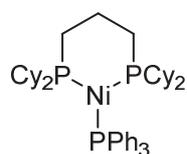
Matthieu Demange reported a slightly different work-up: KCl and graphite were eliminated by filtration. The solution was taken to dryness affording exclusively $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-toluene})]$ as a yellow powder in 83 % yield (170 mg). ^[20]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 7.57 – 7.01 (m, 5H, **Ph**), 2.21 – 0.86 (m, 53H, **Cy** + **CH**₂, **CH**₃) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75.5 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 136.16 – 128.48 (**Ph**), 39.16 – 20.94 (**Cy** + **CH**₂ + **CH**₃) ppm.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 15.4 (s, 2**P**) ppm.

Compound II.5



Synthesis of [(dcpp)Ni(PPh₃)]: In a solution of [(dcpp)Ni(η^2 -toluene)] (0.10 mmol) in 5 mL of toluene was added one equivalent of triphenylphosphine (26.2 mg, 0.10 mmol). The solution turned blood-red over one hour at RT. After stirring for one hour, the solution was taken to dryness to afford 68.9 mg of complex [(dcpp)Ni(PPh₃)] as a red solid (91 % yield). Single crystals for X-ray diffraction analysis could be grown at -25 °C by slow evaporation of a pentane solution of complex **II.5**.

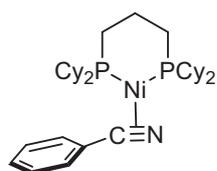
Alternatively, [(dcpp)Ni(η^2 -naphthalene)] can be used instead of [(dcpp)Ni(η^2 -toluene)] as starting material. In this case, the solution needs to be heated up to 60 °C over 4-5 hours to complete the reaction.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 7.99 – 7.13 (m, 15H, **Ph**), 2.41 – 0.98 (m, 50H, **Cy** + **CH**₂) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75.5 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 137.86 – 128.51 (**Ph**), 37.59 – 23.13 (**Cy** + **CH**₂) ppm.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz, C_6D_6 , 25 °C): δ 30.5 (t, $^2J_{\text{P,P}} = 85.1$ Hz, **PPh**₃), 11.7 (d, $^2J_{\text{P,P}} = 85.1$ Hz, 2**P**) ppm.

Compound II.6



Synthesis of [(dcpp)Ni(PhCN)]: In a solution of [(dcpp)Ni(η^2 -toluene)] (0.10 mmol) in 5 mL of toluene was added one equivalent of benzonitrile (10.3 μL , 0.10 mmol). The solution turned yellow pale over one hour at room temperature. After stirring, the solution was taken to dryness and the solid

was washed with 2x5 mL of pentane. The desired complex $[(dcp)Ni(PhCN)]$ was isolated as a yellow solid in excellent yield (89 % yield). Single crystals for X-ray diffraction analysis were grown at $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ by slow diffusion of pentane in a THF solution of complex **II.6**.

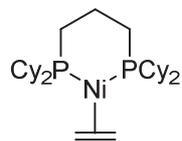
Alternatively, $[(dcp)Ni(\eta^2\text{-naphthalene})]$ can be used instead of $[(dcp)Ni(\eta^2\text{-toluene})]$ as starting material. In this case, the solution needs to be heated up to $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 4–5 hours to complete the reaction.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 8.07 – 7.14 (m, 5H, **Ph**), 2.41 – 0.99 (m, 50H, **Cy** + **CH₂**) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (75.5 MHz, C_6D_6 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 129.16 – 127.31 (**Ph**), 37.87 – 19.83 (**Cy** + **CH₂**) ppm. **PhC** could not be observed.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (121.5 MHz, C_6D_6 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 38.1 (d, $^2J_{\text{P,P}} = 27.9\text{ Hz}$, **1P**), 19.0 (d, $^2J_{\text{P,P}} = 27.9\text{ Hz}$, **1P**) ppm.

Compound II.7



Synthesis of $[(dcp)Ni(\text{C}_2\text{H}_4)]$: A solution of $[(dcp)Ni(\eta^2\text{-toluene})]$ (0.10 mmol) in 5 mL of toluene was degassed with 3 freeze-pump-thaw cycles.

The Schlenk tube was refilled with ethylene pressure (1 atm). After stirring for one hour at RT, the solution stayed yellow and a precipitate was formed. The complex was precipitated out by adding 10 mL of pentane. The solution was filtered and the yellow solid was washed with 2x5 mL of pentane. The desired complex $[(dcp)Ni(\text{C}_2\text{H}_4)]$ was isolated as a yellow solid in excellent yield (78 % yield). Single crystals for X-ray diffraction analysis were grown at $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ by slow evaporation of a THF solution of complex **II.7**.

Alternatively, $[(dcp)Ni(\eta^2\text{-naphthalene})]$ can be used instead of $[(dcp)Ni(\eta^2\text{-toluene})]$ as starting material. In this case, the solution needs to be stirred at RT over 2 hours to complete the reaction.

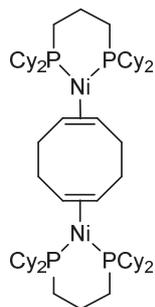
^1H -NMR (500 MHz, d8-THF, 25 °C): δ 2,30 (s, Cy + CH₂), 2,14 (s, Cy + CH₂), 1,60 – 1,86 (m, Cy + CH₂), 1,52 (s, 4H, C₂H₄)*, 1,48 (br s, Cy + CH₂), 1,14 – 1,38 (m, Cy + CH₂) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\{^{31}\text{P}\}$ -NMR (125 MHz, d8-THF, 25 °C): δ 37.7, 31.7 (C₂H₄)*, 30.0 (Cy + CH₂), 29.6, 28.1, 27.3, 22.5 ppm.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz, d8-THF, 25 °C): δ 25.2 (s, 2P) ppm.

* The chemical shifts of the ethylenic protons and carbons were determined on (dcpp)Ni(¹³C₂H₄). For the protons ^1H , 1D HSQC and 2D HSQC experiments were performed and for the carbons, a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\{^{31}\text{P}\}$ NMR was recorded.

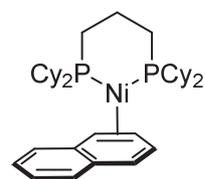
Compound II.8



Synthesis of [(dcpp)Ni(COD)Ni(dcpp)]: In a Schlenck flask, dcpp ligand (797 mg, 1.82 mmol) was dissolved in 10 mL of THF. One equivalent of [Ni(COD)₂] precursor (500 mg, 1.82 mmol) was then added and the mixture was stirred at RT overnight. THF was evaporated to 1 mL and the complex was precipitated with 10 mL of pentane. The solution was then filtered *via* cannula and the solid was washed with 2x10 mL of pentane and 2x10 mL of Et₂O. It was finally dried under vacuum overnight at 40 °C to afford the desired yellow solid (90% yield). Suitable crystals for X-ray diffraction were grown by slow diffusion of ether in a THF solution of the complex at -25 °C.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 19.8 (s, 2P) ppm.

Compound II.9



Synthesis of [(dcpp)Ni(η²-naphthalene)]: To a Schlenck flask charged with [(dcpp)NiCl₂] (394.4 mg, 0.70 mmol), 2.1 equivalents of an 0.1 M THF solution of sodium naphthalenide (14.7 mL, 1.47 mmol) were added at -80 °C. The mixture was stirred for 4 hours at -80 °C and then slowly warmed up to room

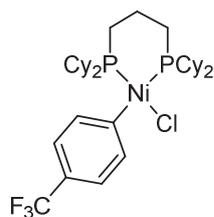
temperature over *ca.* 15 hours. The solvent was evaporated to *ca.* 1 mL and the nickel complex was precipitate with 15 mL of pentane and washed by centrifugation with additional 3x15 mL of pentane and 2x10 mL of Et₂O. A yellow solution of [(dcpp)Ni(η²-naphthalene)] was then

extracted several times with toluene and taken to dryness giving the desired complex as a yellow powder in 56 % yield (245 mg). Note that free naphthalene cannot be removed due to an exchange between free naphthalene and coordinated naphthalene (according to HSQC and HSQC-NOESY experiments). Crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by evaporation of a toluene solution of complex **II.9** at 60 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d8-toluene, -40 °C): δ 7.57 (dd, 4H, free naphthalene **H**), 7.48 (dd, 2H, **H₅/H₆** or **H₇/H₈**), 7.24 (dd, 4H, free naphthalene **H**), 7.17 (dd, 2H, **H₅/H₆** or **H₇/H₈**), 5.75 ppm (s, 4H, **H₁/H₂/H₃/H₄**), 2.15 – 0.97 (m, 50H, **Cy** + **CH₂**) ppm.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (121.5 MHz, d8-toluene, -60 °C): 20.86 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 37.2$ Hz), 15.21 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 37.2$ Hz)

Compound II.10



Synthesis of [(dcpP)Ni(4-CF₃-Ph)(Cl)]: In a solution of [(dcpP)Ni(η^2 -toluene)] (0.10 mmol) in 5 mL of toluene was added one equivalent of 4-chlorobenzotrifluorid (13.4 μL , 0.10 mmol). The solution turned yellow pale instantaneously at RT. After stirring few minutes, the solution was taken to dryness and the solid was washed with 2x5 mL of pentane. The desired complex [(dcpP)Ni(4-CF₃-Ph)(Cl)] was isolated as a yellow solid in excellent yield (93 % yield). Single crystals for X-ray diffraction analysis were grown at -25 °C by slow diffusion of pentane in a THF solution of complex **II.10**.

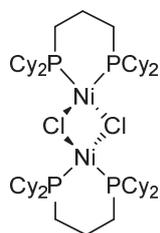
Alternatively, [(dcpP)Ni(η^2 -naphthalene)], [(dcpP)Ni(PPh₃)] or [(dcpP)Ni(PhCN)] can be used instead of [(dcpP)Ni(η^2 -toluene)] as starting material.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 7.98 – 7.10 (m, 4H, **Ph**), 2.87 – 1.02 (m, 50H, **Cy** + **CH₂**) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75.5 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 138.01 (**CF₃**), 134.61 – 120.72 (**Ph**), 33.84 – 16.62 (**Cy** + **CH₂**) ppm.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 21.9 (d, $^2J_{\text{P,P}} = 49.2$ Hz, **1P**), 3.7 (d, $^2J_{\text{P,P}} = 27.9$ Hz, **1P**) ppm.

Compound II.11

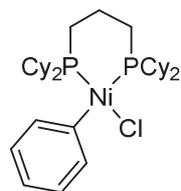


Synthesis of $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\mu\text{-Cl})_2\text{Ni}(\text{dcpp})]$: One equivalent of $[(\text{dcpp})\text{NiCl}_2]$ (283 mg, 0.50 mmol) and one equivalent of KC_8 (78 mg, 0.50 mmol) were suspended in 5 mL of toluene at -25°C . The reaction mixture was stirred overnight from -25°C to RT, KCl and graphite felt out of the solution. The solution was first extracted and the complex was then extracted from KCl and graphite with THF through successive centrifugations. The solution was finally taken to dryness. The paramagnetic nickel(I) complex was gathered as a light red product in 65 % yield (172.5 mg).

X-Band EPR at RT (THF solution): $g = 2.154$, $A_{\text{iso}}(^{31}\text{P}, n = 2) = 72.2 \text{ G}$.

Elemental analysis calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{100}\text{Cl}_2\text{Ni}_2\text{P}_4$, C: 61.10, H: 9.49; found, C: 61.01, H: 9.64.

Compound II.12



Synthesis of $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\text{Ph})(\text{Cl})]$: In a solution of $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-toluene})]$ (0.10 mmol) in 5 mL of toluene was added one equivalent of chlorobenzene (10.2 μL , 0.10 mmol). The solution turned yellow pale instantaneously at RT. After stirring few minutes, the solution was taken to dryness and the solid was washed with 2x5 mL of pentane. The desired complex $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\text{Ph})(\text{Cl})]$ was isolated as a yellow solid in excellent yield (89 % yield). Single crystals for X-ray diffraction analysis were grown at -25°C by slow diffusion of pentane in a THF solution of complex **II.11**.

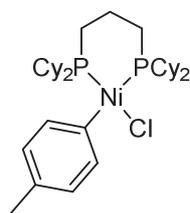
Alternatively, $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-naphthalene})]$ can be used instead of $[(\text{dcpp})\text{Ni}(\eta^2\text{-toluene})]$ as starting material.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ 7.94 – 7.08 (m, 5H, **Ph**), 2.81 – 0.95 (m, 50H, **Cy** + **CH₂**) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75.5 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ 136.87 – 122.04 (**Ph**), 35.35 – 18.09 (**Cy** + **CH₂**) ppm.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ 19.9 (d, $^2J_{\text{P,P}} = 47.9 \text{ Hz}$, **1P**), 5.3 (d, $^2J_{\text{P,P}} = 47.9 \text{ Hz}$, **1P**) ppm.

Compound II.13



Synthesis of [(dcpP)Ni(4-CH₃-Ph)(Cl)]: In a solution of [(dcpP)Ni(η^2 -toluene)] (0.10 mmol) in 5 mL of toluene was added one equivalent of 4-chlorotoluene (11.9 μ L, 0.10 mmol). The solution turned yellow pale instantaneously at RT. After stirring few minutes, the solution was taken to dryness and the solid was washed with 2x5 mL of pentane. The desired complex [(dcpP)Ni(4-CH₃-Ph)(Cl)] was isolated as a yellow solid in excellent yield (89 % yield).

Alternatively, [(dcpP)Ni(η^2 -naphthalene)] can be used instead of [(dcpP)Ni(η^2 -toluene)] as starting material.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 7.83 – 7.15 (m, 4H, **Ph**), 2.89 – 0.95 (m, 53H, **Cy** + **CH₂**, **CH₃**) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (75.5 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 139.46 – 1223.56 (**Ph**), 35.84 – 18.23 (**Cy** + **CH₂**, **CH₃**) ppm.

³¹P{¹H}-NMR (121.5 MHz, C₆D₆, 25 °C): δ 19.1 (d, ²J_{P,P} = 47.9 Hz, **1P**), 5.9 (d, ²J_{P,P} = 47.9 Hz, **1P**) ppm.

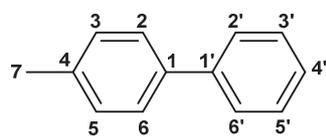
Synthesis of PhZnCl•LiCl

Small pieces of lithium previously crushed with a hammer (307 mg, 44.2 mmol) were added to a 15 mL THF solution of chlorobenzene (1.632 g, 14.5 mmol) at -20 °C. The reaction mixture was stirred for 5 hours between -20 °C and 0 °C. The solution turned yellow to brown and a green precipitate was formed. In a second Schlenk dried ZnCl₂ (1.98 g, 14.5 mmol) was solubilized in 8 mL of THF and cooled down to -20 °C. The phenyllithium solution was then filtered *via* cannula to the ZnCl₂ solution while staying at -20 °C. The reaction was further stirred overnight at RT and the solution turned light yellow. The volatiles were removed under reduced pressure and PhZnCl•LiCl was redissolved in 10 mL of THF. The concentration of the PhZnCl•LiCl solution was determined by titration with iodine.

General procedure for Negishi cross coupling reaction

In a typical experiment, the precatalyst $[(dcp)Ni(\eta^2\text{-toluene})]$ was weighted in the glovebox and introduced in a Schlenk. THF was then added, followed by the appropriate amounts of aryl chloride and organozinc reagent. The reaction mixture was heated to 60 °C and its progression followed by GC-MS spectrometry. The volatiles were evaporated upon completion of the reaction and the product was extracted with dichloromethane. The organic phase was washed twice with water. The collected organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated on the rotary evaporator to afford the crude product. In the last step the product was purified by column chromatography.

A representative example is given below:



4-methylbiphenyl - Following the general protocol, 1 mol% of $(dcp)Ni(\eta^2\text{-toluene})$ (5.88 mg, 1.00 mmol) was dissolved in 2 mL of THF. 4-chlorotoluene (119 μ L, 1.00 mmol) and $PhZnCl$ (1.10 mmol)

were added to the solution, which was then reacted at 60 °C. After work-up, 4-methylbiphenyl was collected as a white solid in 93 % yield (156.5 mg). (eluent: ethylacetate/pentane = 10/90).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): 7.70 (d, 2H, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, $H_{2/6}$), 7.61 (d, 2H, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, $H_{3'/5'}$), 7.53 (t, 2H, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, $H_{3/5}$), 7.43 (t, 1H, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, H_4), 7.35 (d, 2H, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, $H_{2'/6'}$), 2.50 (s, 3H, H_7) ppm.

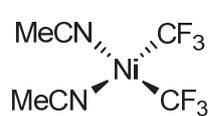
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): 141.3, 138.5, 137.1, 130.9, 129.6, 128.8, 127.2, 127.1, 21.2 (C_7) ppm.

General procedure for Suzuki-Miyaura cross coupling reaction

In a typical experiment, the precatalyst $[(dcp)Ni(\eta^2\text{-naphthalene})]$ was weighted in the glovebox and introduced in a Schlenk. The appropriate amounts of aryl chloride, boronic acid and potassium phosphate tribasic were added, followed by 1,4-dioxane (2 mL). The reaction mixture was heated to 80 °C for 4 hours. The formation of the coupling product was followed by GC-MS spectrometry using decane as internal standard (alternatively followed by ^{19}F NMR using 1-fluoroheptane as internal standard when possible).

B.3. Chapter IV

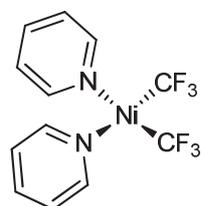
Compound IV.1



Synthesis of $[(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$: TMSCF_3 (7.97 g, 56.1 mmol) and AgF (5.69 g, 44.9 mmol) were added into 440 mL of dry CH_3CN . The mixture was stirred protected from light at room temperature for 30 min. Then, $[(\text{DME})\text{NiBr}_2]$ (7.25 g, 23.5 mmol) was added. The reaction mixture was kept stirring overnight protected from light. The solution was then exposed to light in order to destroy traces of silver. The mixture was filtered over silica gel under inert atmosphere. Solvents were partially evaporated under reduced pressure to approximately 5 mL. The desired complex was finally recrystallized from a CH_3CN /toluene/petroleum ether (1:4:1) mixture at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (4.62 g, 71 % yield). Following this procedure, yellow crystals were also suitable for X-ray diffraction analysis.

NMR spectroscopy of the complex in CD_3CN gave same chemical shifts as described by Vicic *et al.*.^[21]

Compound IV.2



Synthesis of $[(\text{py})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$: A Schlenk flask was charged with $[(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$ (**IV.1**; 765 mg, 2.74 mmol), dry pyridine (1.08 g, 13.7 mmol) and 10 mL of THF under argon atmosphere. The mixture was stirred overnight at room temperature, and solvents were then evaporated to 0.5 mL under reduced pressure. Complex **IV.2** was precipitated with 10 mL of pentane and washed with Et_2O (2x2 mL) and additional pentane (2x10 mL). Complex **IV.2** was finally dried on a vacuum line overnight to afford the desired product as a pale yellow powder in excellent yield (905 mg, 93 % yield). Suitable crystals for X-ray diffraction were obtained by slow evaporation of a THF/pentane solution complex **IV.2** at room temperature.

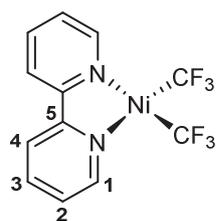
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, $25\text{ }^\circ\text{C}$): δ 9.07 (m, 4H, *o*-CH), 7.80 (m, 2H, *p*-CH), 7.41 (m, 4H, *m*-CH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125.7 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, $25\text{ }^\circ\text{C}$): δ 149.57 (*o*-CH), 138.07 (*p*-CH), 132.13 (q, $^1\text{J}_{\text{C-F}}$ = 365 Hz, C-F), 124.82 (*m*-CH) ppm.

^{19}F -NMR (282 MHz, d_6 -DMSO, 25 °C): δ -27.6 (s, 6F) ppm.

Elemental analysis calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{F}_6\text{Ni}$, C: 40.61, H: 2.84, N: 7.89; found, C: 40.81, H: 2.75, N: 8.07.

Compound IV.3



Synthesis of $[(\text{bipy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$: A Schlenk flask was charged with $[(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$ (**IV.1**; 313 mg, 1.12 mmol), 2,2'-bipyridine (175 mg, 1.12 mmol) and 10 mL of dry THF. The mixture was stirred for 4 hours at room temperature, and solvents were evaporated to 1 mL under reduced pressure. Complex **IV.3** was precipitated with 10 mL of pentane and washed with additional pentane (2x10 mL). **IV.3** was finally dried on a vacuum line overnight to afford the desired product as a bright yellow powder in excellent yield (395 mg, 99 % yield). Suitable crystals for X-ray diffraction were grown by slow evaporation of a $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}/\text{pentane}$ solution of complex **IV.3**.

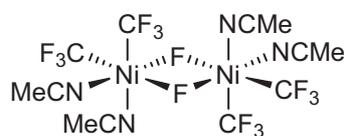
^1H -NMR (500 MHz, CD_3CN , 25 °C): δ 8.63 (dt, 2H, H_1), 8.15 (m, 4H, H_2 and H_3), 7.61 (td, 2H, H_4) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.7 MHz, CD_3CN , 25 °C): δ 155.67 (C_3), 153.06 (C_1), 141.48 (C_5), 131.60 (qq, $^1J_{\text{C-F}} = 368$ Hz, $^3J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz, C-F), 127.81 (C_4), 122.84 (C_2) ppm.

^{19}F -NMR (282 MHz, CD_3CN , 25 °C): δ -26.9 (s, 6F) ppm.

Elemental analysis calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{Ni}$, C: 40.84, H: 2.29, N: 7.94; found, C: 40.39, H: 1.83, N: 7.95.

Compound IV.5



Synthesis of $\{[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})_2\}$: $[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$ (101 mg, 0.36 mmol) and Selectfluor® (F-TEDA) (135 mg, 0.38 mmol) were added into a 25 mL Schlenck flask. Solids were dissolved

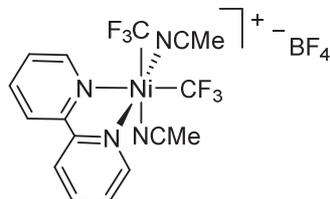
in acetonitrile (6 mL) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred over 1h30 at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ to give a dark purple solution. The solvent was evaporated to 1 mL at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and purple crystals were then grown from a solution of the complex in MeCN, toluene and petroleum ether (1:3:1) at $-25\text{ }^\circ\text{C}$ (or $-40\text{ }^\circ\text{C}$). Crystals were then isolated and washed with toluene (3x4 mL), Et₂O (3x2 mL) and pentane (3x4 mL). The desired complex was finally dried and isolated as a purple solid (140 mg, 79%). This method didn't afford pure compound **IV.5** as TEDA side-product crystallized under the same conditions.

Alternative pathway: A Schlenck flask was charged with $[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$ (255 mg, 0.91 mmol) while a PFA vial was charged with 0.7 equivalent of XeF₂ (108 mg, 0.64 mmol). The complex was dissolved in acetonitrile (3 mL) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and cannulated to the PFA vial at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred over 30 minutes at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ to give a dark purple solution which was transferred back to the Schlenck flask. Crystals could be grown in the same way than before, proving the formation of the desired complex **IV.5**.

X-Band EPR at 120 K (3:1 PrCN:MeCN glassy frozen solution): $g_x = 2.206$, $g_y = 2.168$, $g_z = 2.018$ ($A_{2\text{N}} = 23\text{ G}$)

SQUID analysis: $\mu = 3.03\ \mu_B$

Compound IV.6



Synthesis of $[(\text{biPy})(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]^+ \text{BF}_4^-$: $[(\text{biPy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$ (55 mg, 0.15 mmol) and Selectfluor® (58 mg, 0.16 mmol) were added into a Schlenck flask. Solids were dissolved in acetonitrile (2 mL) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred over 20 min at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ to give an inky blue

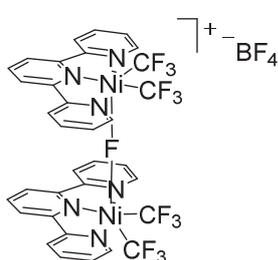
solution. The solvent was partially evaporated to 1 mL at low temperature and THF (1 mL) and Et₂O (6 mL) were layered on this mixture. Crystals were grown by slow evaporation of the mixture at $-38\text{ }^\circ\text{C}$ to afford ink blue crystals. There were furthermore washed with Et₂O (2x2 mL) and pentane (2x5 mL) and dried on a vacuum line to yield the desired complex as a blue solid

(65 mg, 80%). Note that part of TEDA organic side-product crystallized in the same conditions as the desired complex crystallized. Crystals were also suitable for X-ray diffraction analysis.

X-Band EPR at 120 K (3:1 PrCN:MeCN glassy frozen solution): $g_x = 2.172$, $g_y = 2.152$, $g_z = 2.019$ ($A_{2N} = 22.8$ G)

SQUID analysis: $\mu = 2.11 \mu_B$

Compound IV.7

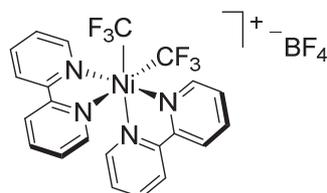


Synthesis of $\{[(\text{terpy})\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})\}^+ \text{BF}_4^-$: 2,2':6',2''-terpyridine (137 mg, 0.59 mmol) and $[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$ (164 mg, 0.59 mmol) were added into a 25 mL Schlenck flask. The mixture was stirred in THF (4 mL) over 30 min, and the solvent was evaporated. Selectfluor® was then added into the Schlenck (219 mg, 0.62 mmol) and solids were dissolved in acetonitrile (4 mL) at -40 °C and stirred over 1h to give a blue solution.

Complex IV.7 partially precipitated out as a blue solid. The solvent was filtered out and the solid was washed with Et₂O (2x2 mL) and pentane (2x5 mL). It was finally dried under vacuum to afford the desired complex as a blue solid (120 mg, 23 %). Crystals were obtained from the supernatant. Solvents were partially dried under vacuum to 1 mL and toluene (2 mL) was layered on it. Crystals were grown by slow evaporation of the mixture at -38 °C, but their quality was not good enough for full X-ray characterization.

X-Band EPR at 120 K (MeCN frozen solution): $g_x = 2.23$, $g_y = 2.20$, $g_z = 2.02$

Compound IV.10



Synthesis of $[(\text{bipy})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]^+ \text{BF}_4^-$: $\{[(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]_2(\mu\text{-F})_2\}$ (117 mg, 0.20 mmol) and 2,2'-bipyridine (122 mg, 0.78 mmol) were added into a 25 mL Schlenck flask. The mixture was stirred in MeCN (3 mL) at -40 °C. The solution, turned first blue after 10 minutes and

then turquoise after 1 h. The solvent was partially evaporated to 1 mL and toluene (5 mL) and pentane (2 mL) were layered on it. Suitable crystals for X-ray diffraction were grown from the slow evaporation of this mixture at -38 °C.

Compound IV.12



Synthesis of $[(\text{Py})_2\text{NiF}_2(\text{CF}_3)_2]$:

500 mg-scale synthesis: A Schlenk flask was charged with $[(\text{Py})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$ (**IV.2**; 546 mg, 1.53 mmol) and 1,2-dichlorobenzene (4 mL) at -10°C under argon atmosphere. The solution of **IV.2** in 1,2-dichlorobenzene was cannulated into a PFA vial containing XeF_2 (523 mg, 3.07 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was stirred over 1.5 h at -10°C to give a mixture of yellow solid and solution of complex **IV.12**. After this time, the yellow solid and solution of **IV.12** were transferred back into a Schlenk flask by adding 1 additional mL of 1,2-dichlorobenzene. *The following work-up of the reaction was applied keeping the Schlenk flask at -10°C until its isolation as a solid.* Complex **IV.12** was then precipitated out with 20 mL of pentane. The solution was filtered and **IV.12** was washed with Et_2O (2x10 mL) and pentane (2x10 mL). **IV.12** was first dried under high vacuum at low temperature overnight, and finally dried at room temperature to afford the desired complex as a yellow powder in high yield (445 mg, 74 %).

1 g-scale synthesis: A Schlenk flask was charged with $[(\text{Py})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]$ (**IV.2**; 1.32 g, 3.72 mmol) and chlorobenzene (8 mL) at -40°C under argon atmosphere. The solution of **IV.2** in chlorobenzene was cannulated into a PFA vial containing XeF_2 (1.26 g, 7.43 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was stirred over 1.5 h at -40°C to give a mixture of yellow solid and solution of complex **IV.12**. After this time, the yellow solid and solution of **IV.12** were transferred back into a Schlenk flask by adding 1 additional mL of 1,2-dichlorobenzene. *The following work-up of the reaction was applied keeping the Schlenk flask at -40°C until its isolation as a solid.* Complex **IV.12** was then precipitated out with 25 mL of pentane. The solution was filtered and **IV.12** was washed with pentane (2x10 mL) and Et_2O (4x10 mL). **IV.12** was first dried under high vacuum at low temperature overnight, and finally dried at room temperature to afford the desired complex as a yellow powder in excellent yield (1.26 g, 86 %).

Suitable crystals for X-ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of an acetonitrile solution of complex **IV.12** at -30°C .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2 , -70°C): δ 8.59 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4.70$ Hz, 4H, *o*-CH), 7.87 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.46$ Hz, 2H, *p*-CH), 7.47 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.58$ Hz, 4H, *m*-CH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H};^{19}\text{F}\}$ -NMR (100.6 MHz, CD_2Cl_2 , $-70\text{ }^\circ\text{C}$): δ 145.57 (s, *o*-CH), 139.12 (s, *p*-CH), 125.53 (s, *m*-CH), 99.07 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 420\text{ Hz}$, C-F) ppm.

^{19}F -NMR (282 MHz, CH_3CN , $25\text{ }^\circ\text{C}$): δ -418.3 (hept, $^3J_{\text{F,F}} = 16.3\text{ Hz}$, 2F, Ni-F), -26.1 (t, $^3J_{\text{F,F}} = 16.3\text{ Hz}$, 6F, Ni-CF₃) ppm.

Elemental analysis calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{F}_8\text{Ni}$, C: 36.68, H: 2.57, N: 7.13; found, C: 36.20, H: 2.40, N: 7.36.

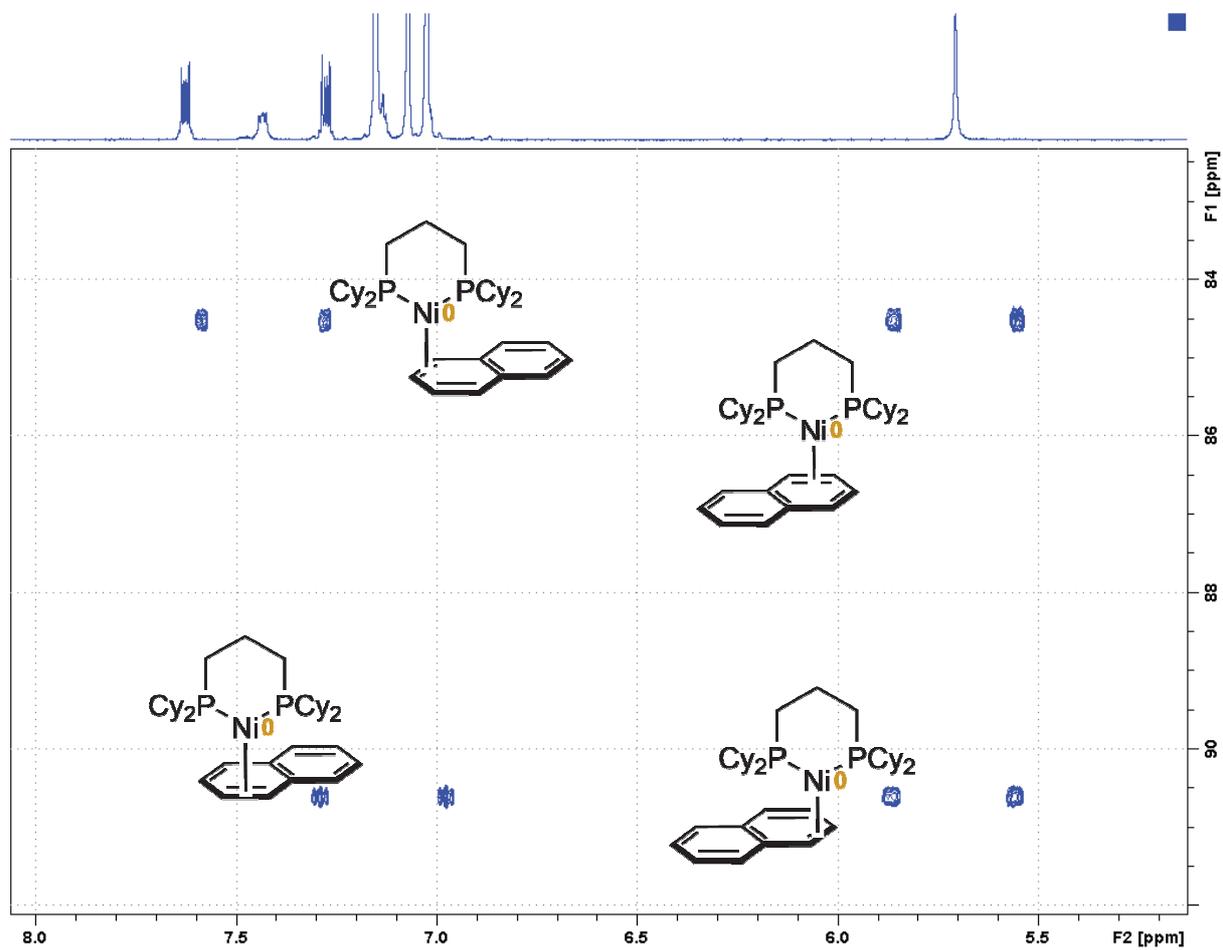
Références bibliographiques

- [1] S. Stoll, A. Schweiger, *J. Magn. Reson.* **2006**, *178*, 42–55.
- [2] T. Kottke, D. Stalke, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, *26*, 615–619.
- [3] Bruker, *SAINTE*, Bruker AXS Inc., Program for Data Reduction, **2008**.
- [4] Bruker, *SADABS*, Bruker AXS Inc., Program for Data Correction, **2006**.
- [5] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2007**, *64*, 112–122.
- [6] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2015**, *71*, 3–8.
- [7] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8.
- [8] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
- [9] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, et al., *Gaussian 09, Revision D.01*, Wallingford CT, **2009**.
- [10] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [11] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* **1992**, *46*, 12947–12954.
- [12] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.
- [13] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–305.
- [14] G. Scalmani, M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.
- [15] A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, *Organometallics* **2006**, *25*, 3647.
- [16] T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. V. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294–301.
- [17] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- [18] C. L. McMullin, J. Jover, J. N. Harvey, N. Fey, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10833–6.

- [19] K. Issleib, D. Müller, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 3175–3182.
- [20] M. Demange, PhD Thesis, Ecole Polytechnique, **2011**.
- [21] C. P. Zhang, H. Wang, A. Klein, C. Biewer, K. Stirnat, Y. Yamaguchi, L. Xu, V. Gomez-Benitez, D. A. Vacic, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8141–8144.

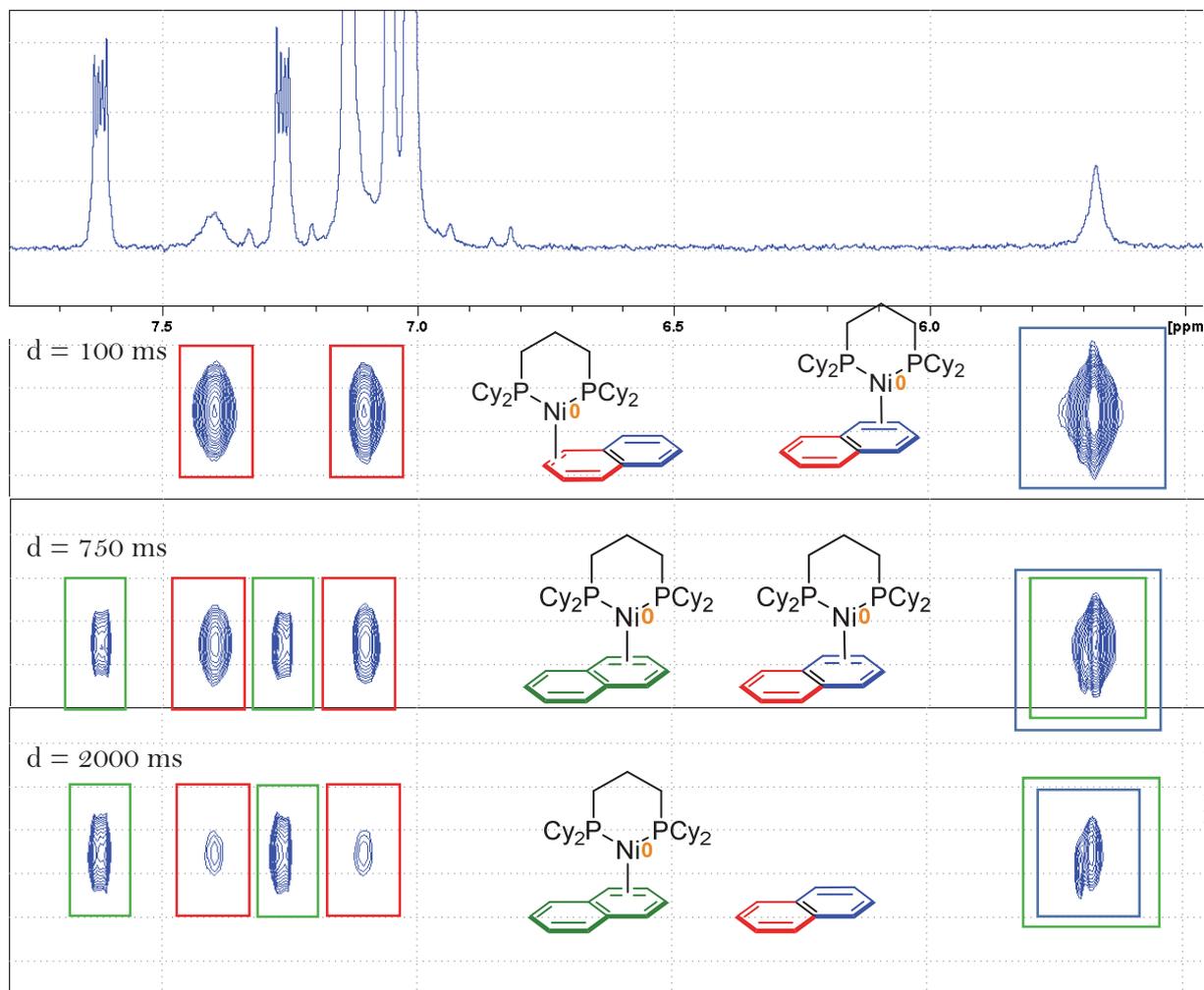
Annexes

$[(\text{dcp})\text{Ni}(\eta^2\text{-naphtalène})]$: HSQC-EXSY non decouple ^{13}C



« Danse » du fragment « (dcp)Ni » sur le ligand naphtalène

$[(dcp)Ni(\eta^2\text{-naphtalène})]$: EXSY

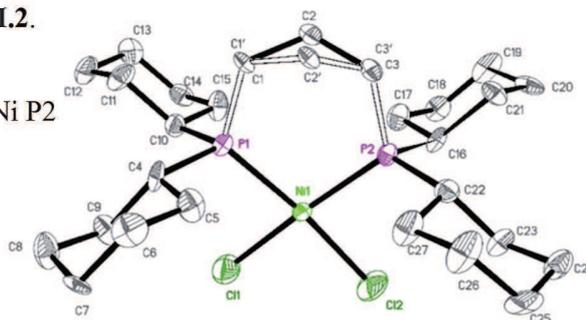


Observation d'un échange entre le naphtalène « libre en solution » et le naphtalène coordonné au fragment « (dcp)Ni »

Crystallographic data

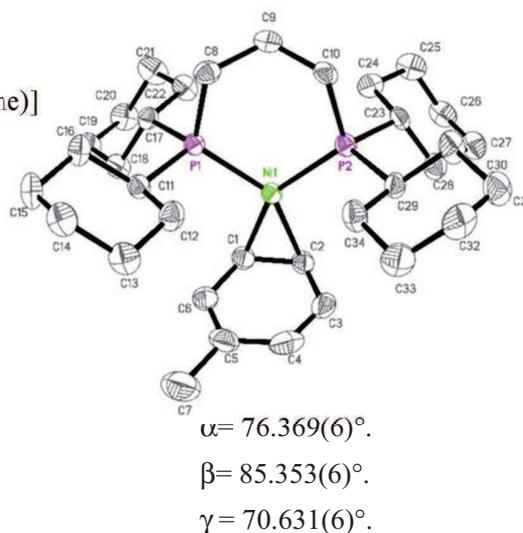
Crystal data and structure refinement for **Compound II.2**.

Identification code	[(dcpp)NiCl ₂]	
Empirical formula	C ₂₇ H ₄₉ Cl ₂ Ni P ₂	
Formula weight	565.21	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	Pn	
Unit cell dimensions	a = 9.455(4) Å	α = 90°.
	b = 8.841(4) Å	β = 91.255(14)°.
	c = 16.771(9) Å	γ = 90°.
Volume	1401.6(12) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.339 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.011 mm ⁻¹	
F(000)	606	
Crystal size	0.251 x 0.121 x 0.060 mm ³	
Theta range for data collection	5.214 to 26.371°.	
Index ranges	-3 ≤ h ≤ 11, -8 ≤ k ≤ 8, -18 ≤ l ≤ 13	
Reflections collected	4941	
Independent reflections	2350 [R(int) = 0.0943]	
Completeness to theta = 25.242°	73.0 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2350 / 81 / 299	
Goodness-of-fit on F ²	1.179	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0497, wR2 = 0.1319	
R indices (all data)	R1 = 0.0692, wR2 = 0.1721	
Absolute structure parameter	0.03(4)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	1.182 and -0.920 e.Å ⁻³	



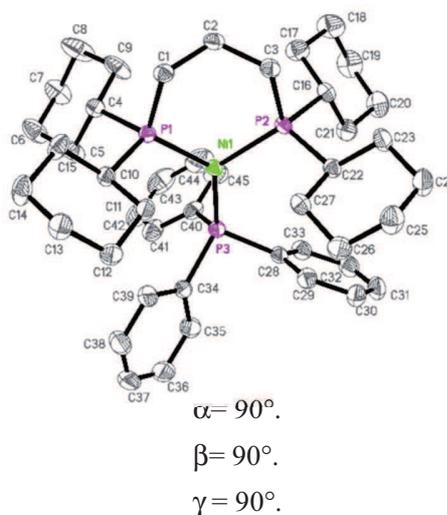
Crystal data and structure refinement for **Compound II.3**.

Identification code	[(dcpp)Ni(η^2 -toluene)]
Empirical formula	C ₃₄ H ₅₈ Ni P ₂
Formula weight	587.45
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 8.9535(15) Å b = 11.0168(16) Å c = 17.829(3) Å
Volume	1612.4(5) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.210 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.722 mm ⁻¹
F(000)	640
Crystal size	0.200 x 0.060 x 0.040 mm ³
Theta range for data collection	5.119 to 25.680°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -13 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	21935
Independent reflections	6060 [R(int) = 0.1175]
Completeness to theta = 25.242°	98.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7454 and 0.6485
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6060 / 0 / 341
Goodness-of-fit on F ²	0.976
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0577, wR2 = 0.0939
R indices (all data)	R1 = 0.1335, wR2 = 0.1170
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.434 and -0.512 e.Å ⁻³



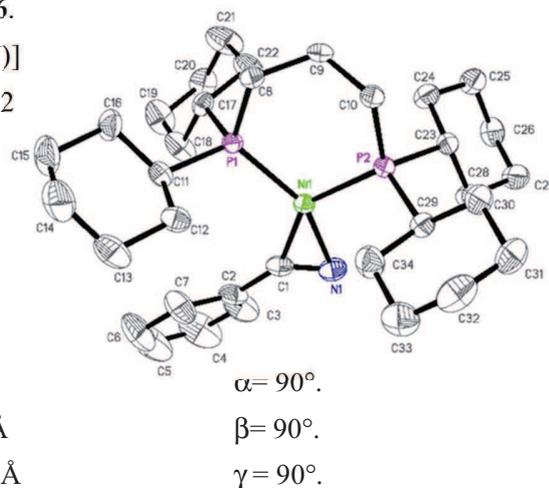
Crystal data and structure refinement for **Compound II.5.**

Identification code	[(dcpp)Ni(PPh ₃)]
Empirical formula	C ₄₅ H ₆₅ Ni P ₃
Formula weight	757.59
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pbca
Unit cell dimensions	a = 16.0050(5) Å b = 19.2276(7) Å c = 26.7538(10) Å
Volume	8233.2(5) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.222 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.618 mm ⁻¹
F(000)	3264
Crystal size	0.250 x 0.180 x 0.150 mm ³
Theta range for data collection	2.821 to 30.574°.
Index ranges	-22 ≤ h ≤ 22, -27 ≤ k ≤ 27, -38 ≤ l ≤ 38
Reflections collected	338487
Independent reflections	12620 [R(int) = 0.0614]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7435 and 0.7062
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	12620 / 0 / 442
Goodness-of-fit on F ²	1.062
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0340, wR2 = 0.0746
R indices (all data)	R1 = 0.0569, wR2 = 0.0863
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.301 and -0.348 e.Å ⁻³



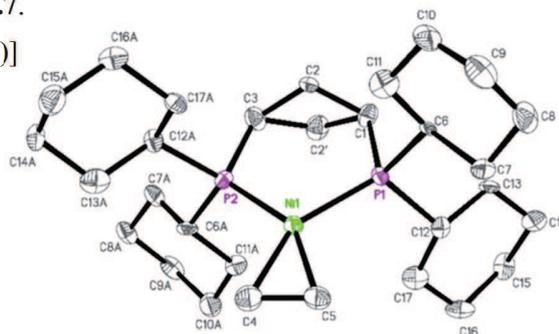
Crystal data and structure refinement for **Compound II.6**.

Identification code	[(dcpp)Ni(PhCN)]
Empirical formula	C ₃₄ H ₅₅ N Ni P ₂
Formula weight	598.44
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pbca
Unit cell dimensions	a = 8.4572(3) Å b = 19.5760(6) Å c = 39.8370(12) Å
Volume	6595.3(4) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.205 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.708 mm ⁻¹
F(000)	2592
Crystal size	0.300 x 0.200 x 0.050 mm ³
Theta range for data collection	2.918 to 29.851°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -27 ≤ k ≤ 27, -55 ≤ l ≤ 55
Reflections collected	136490
Independent reflections	9446 [R(int) = 0.0902]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7459 and 0.6721
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	9446 / 0 / 343
Goodness-of-fit on F ²	1.138
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0522, wR2 = 0.0926
R indices (all data)	R1 = 0.0907, wR2 = 0.1033
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.414 and -0.483 e.Å ⁻³



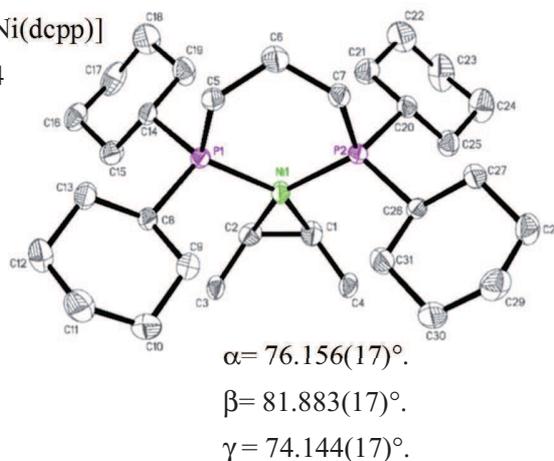
Crystal data and structure refinement for **Compound II.7**.

Identification code	[(dcpp)Ni(C ₂ H ₄)]	
Empirical formula	C ₂₉ H ₅₄ Ni P ₂	
Formula weight	523.37	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 9.4676(8) Å	α = 90°.
	b = 9.0227(8) Å	β = 91.063(3)°.
	c = 16.3342(15) Å	γ = 90°.
Volume	1395.1(2) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.246 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.825 mm ⁻¹	
F(000)	572	
Crystal size	0.200 x 0.100 x 0.050 mm ³	
Theta range for data collection	3.119 to 26.370°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -20 ≤ l ≤ 20	
Reflections collected	35460	
Independent reflections	2849 [R(int) = 0.1601]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.6155	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2849 / 209 / 299	
Goodness-of-fit on F ²	1.276	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0788, wR2 = 0.1467	
R indices (all data)	R1 = 0.1112, wR2 = 0.1562	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.285 and -0.568 e.Å ⁻³	



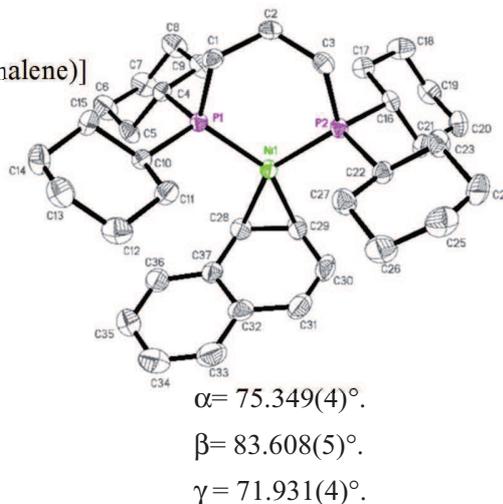
Crystal data and structure refinement for **Compound II.8**.

Identification code	[(dcpp)Ni(COD)Ni(dcpp)]
Empirical formula	C ₆₂ H ₁₁₂ Ni ₂ P ₄
Formula weight	1098.82
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 9.692(3) Å b = 11.183(3) Å c = 15.115(5) Å
Volume	1525.0(7) Å ³
Z	1
Density (calculated)	1.196 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.758 mm ⁻¹
F(000)	600
Crystal size	0.16 x 0.10 x 0.03 mm ³
Theta range for data collection	5.22 to 27.88°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 14, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	23984
Independent reflections	7177 [R(int) = 0.0983]
Completeness to theta = 27.88°	98.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9776 and 0.8883
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7177 / 0 / 307
Goodness-of-fit on F ²	0.990
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0593, wR2 = 0.1040
R indices (all data)	R1 = 0.1350, wR2 = 0.1273
Largest diff. peak and hole	1.240 and -0.798 e.Å ⁻³



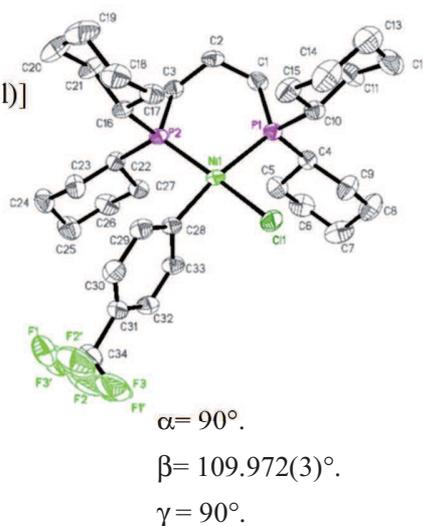
Crystal data and structure refinement for **Compound II.9**.

Identification code	[(dcpp)Ni(η^2 -naphthalene)]
Empirical formula	C ₃₇ H ₅₈ Ni P ₂
Formula weight	623.48
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 8.8083(9) Å b = 11.2172(11) Å c = 18.525(2) Å
Volume	1682.4(3) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.231 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.696 mm ⁻¹
F(000)	676
Crystal size	0.080 x 0.040 x 0.020 mm ³
Theta range for data collection	5.140 to 27.876°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -24 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	30000
Independent reflections	7933 [R(int) = 0.0834]
Completeness to theta = 25.242°	98.6 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7457 and 0.6709
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7933 / 0 / 361
Goodness-of-fit on F ²	0.984
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0463, wR2 = 0.0853
R indices (all data)	R1 = 0.0940, wR2 = 0.0997
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.829 and -0.364 e.Å ⁻³



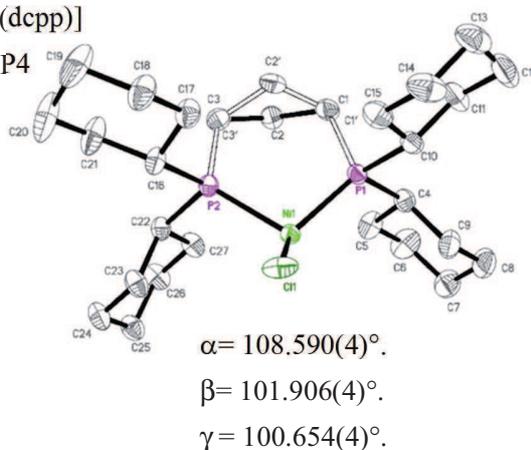
Crystal data and structure refinement for **Compound II.10**.

Identification code	[(dcpp)Ni(4-CF ₃ -Ph)(Cl)]
Empirical formula	C ₃₄ H ₅₄ Cl F ₃ Ni P ₂
Formula weight	675.87
Temperature	203(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2/c
Unit cell dimensions	a = 25.5530(17) Å b = 13.6596(9) Å c = 20.9020(14) Å
Volume	6856.9(8) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.309 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.776 mm ⁻¹
F(000)	2880
Crystal size	0.300 x 0.200 x 0.100 mm ³
Theta range for data collection	1.715 to 32.032°.
Index ranges	-38<=h<=35, -20<=k<=20, -31<=l<=29
Reflections collected	65951
Independent reflections	11899 [R(int) = 0.0439]
Completeness to theta = 25.242°	99.6 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7464 and 0.6886
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	11899 / 96 / 398
Goodness-of-fit on F ²	1.022
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0446, wR2 = 0.0989
R indices (all data)	R1 = 0.0780, wR2 = 0.1119
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.542 and -0.374 e.Å ⁻³



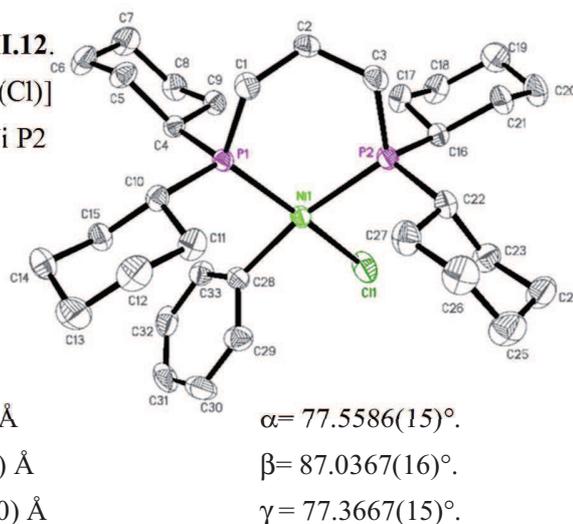
Crystal data and structure refinement for **Compound II.11**.

Identification code	[(dcpp)Ni(μ -Cl) ₂ Ni(dcpp)]
Empirical formula	C ₅₄ H ₁₀₀ Cl ₂ Ni ₂ P ₄
Formula weight	1061.54
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 10.5873(8) Å b = 12.1027(9) Å c = 12.1731(9) Å
Volume	1392.78(18) Å ³
Z	1
Density (calculated)	1.266 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.920 mm ⁻¹
F(000)	574
Crystal size	0.20 x 0.14 x 0.10 mm ³
Theta range for data collection	5.12 to 33.14°.
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -17 ≤ k ≤ 18, -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	41637
Independent reflections	10582 [R(int) = 0.0441]
Completeness to theta = 33.14°	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9136 and 0.8373
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	10582 / 7 / 290
Goodness-of-fit on F ²	1.035
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0846
R indices (all data)	R1 = 0.0658, wR2 = 0.0951
Largest diff. peak and hole	1.027 and -0.357 e.Å ⁻³



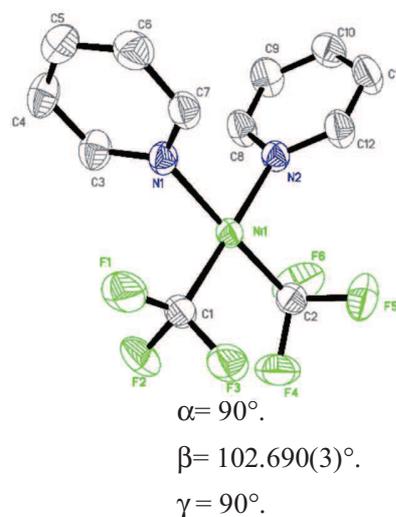
Crystal data and structure refinement for **Compound II.12.**

Identification code	[(dcpp)Ni(Ph)(Cl)]
Empirical formula	C ₄₅ H ₆₇ Cl Ni P ₂
Formula weight	764.08
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 8.9005(4) Å b = 10.6035(4) Å c = 23.4174(10) Å
Volume	2105.88(15) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.205 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.629 mm ⁻¹
F(000)	824
Crystal size	0.399 x 0.281 x 0.136 mm ³
Theta range for data collection	2.751 to 30.508°.
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -11 ≤ k ≤ 15, -33 ≤ l ≤ 33
Reflections collected	62114
Independent reflections	12855 [R(int) = 0.0345]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9599 and 0.8446
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	12855 / 438 / 552
Goodness-of-fit on F ²	1.067
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0775
R indices (all data)	R1 = 0.0631, wR2 = 0.0893
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.533 and -0.550 e.Å ⁻³



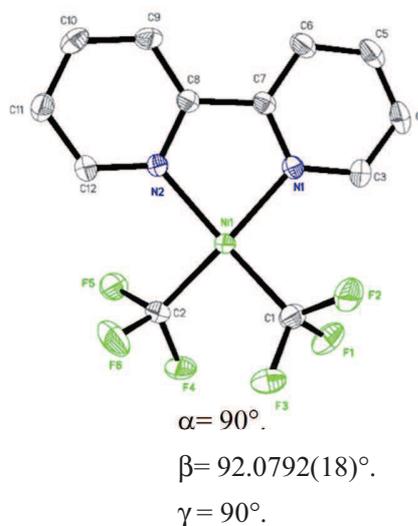
Crystal data and structure refinement for **Compound IV.2.**

Identification code	[(py) ₂ Ni(CF ₃) ₂]
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₀ F ₆ N ₂ Ni
Formula weight	354.93
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2/c
Unit cell dimensions	a = 10.8911(6) Å b = 17.3215(8) Å c = 15.1779(8) Å
Volume	2793.4(3) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.688 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.450 mm ⁻¹
F(000)	1424
Crystal size	0.180 x 0.140 x 0.030 mm ³
Theta range for data collection	5.104 to 26.373°.
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -21 ≤ k ≤ 21, -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	24789
Independent reflections	2837 [R(int) = 0.0475]
Completeness to theta = 25.242°	99.1 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.6888
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2837 / 0 / 190
Goodness-of-fit on F ²	1.037
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0336, wR2 = 0.0770
R indices (all data)	R1 = 0.0491, wR2 = 0.0848
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.361 and -0.368 e.Å ⁻³



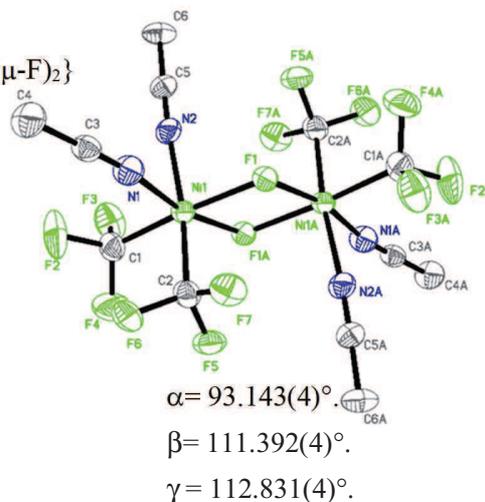
Crystal data and structure refinement for **Compound IV.3.**

Identification code	[(bipy)Ni(CF ₃) ₂]
Empirical formula	C ₁₂ H ₈ F ₆ N ₂ Ni
Formula weight	352.91
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁
Unit cell dimensions	a = 8.1767(4) Å b = 15.2968(7) Å c = 9.6419(5) Å
Volume	1205.19(10) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.945 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.680 mm ⁻¹
F(000)	704
Crystal size	0.200 x 0.180 x 0.050 mm ³
Theta range for data collection	3.327 to 30.547°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -21 ≤ k ≤ 21, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	50661
Independent reflections	7362 [R(int) = 0.0488]
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7406 and 0.6578
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7362 / 1 / 380
Goodness-of-fit on F ²	1.030
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0230, wR2 = 0.0438
R indices (all data)	R1 = 0.0296, wR2 = 0.0456
Absolute structure parameter	0.010(8)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.302 and -0.306 e.Å ⁻³

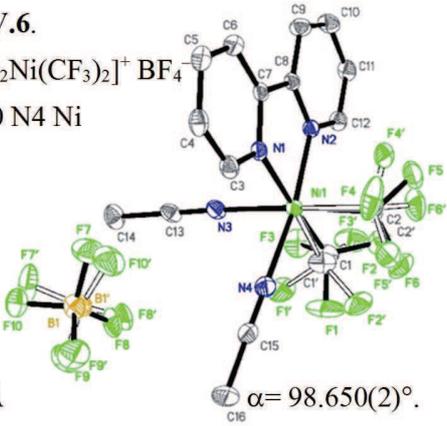


Crystal data and structure refinement for **Compound II.5**.

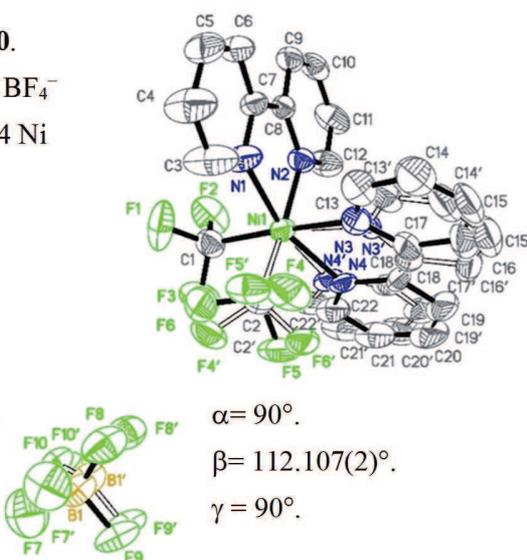
Identification code	{[(MeCN) ₂ Ni(CF ₃) ₂] ₂ (μ-F) ₂ }
Empirical formula	C ₆ H ₆ F ₇ N ₂ Ni
Formula weight	297.84
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 7.5041(8) Å b = 8.6225(9) Å c = 9.3249(9) Å
Volume	504.05(9) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.962 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.001 mm ⁻¹
F(000)	294
Crystal size	0.040 x 0.020 x 0.010 mm ³
Theta range for data collection	5.271 to 26.370°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 10, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	11344
Independent reflections	2039 [R(int) = 0.0880]
Completeness to theta = 25.242°	98.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7454 and 0.6678
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2039 / 0 / 147
Goodness-of-fit on F ²	1.005
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0435, wR2 = 0.0675
R indices (all data)	R1 = 0.0841, wR2 = 0.0788
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.454 and -0.436 e.Å ⁻³



Crystal data and structure refinement for **Compound IV.6.**

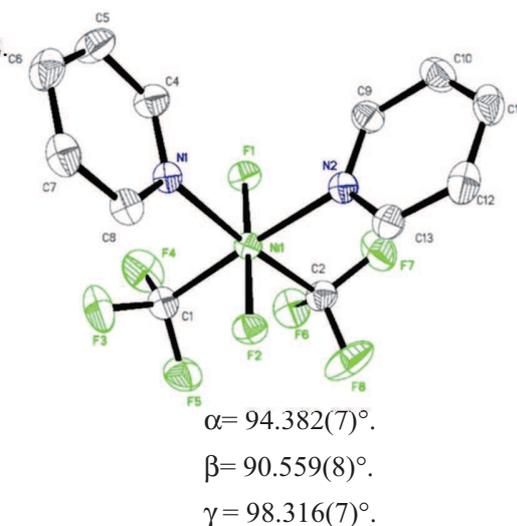
Identification code	$[(\text{biPy})(\text{MeCN})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]^+ \text{BF}_4^-$	
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₄ B F ₁₀ N ₄ Ni	
Formula weight	521.83	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 7.0589(4) Å b = 10.7052(6) Å c = 14.1816(8) Å	
Volume	1041.44(10) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.664 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.030 mm ⁻¹	
F(000)	522	
Crystal size	0.120 x 0.040 x 0.020 mm ³	
Theta range for data collection	5.114 to 25.349°.	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 12, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	18690	
Independent reflections	3751 [R(int) = 0.0431]	
Completeness to theta = 25.242°	98.5 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7454 and 0.6663	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3751 / 428 / 411	
Goodness-of-fit on F ²	1.037	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0362, wR2 = 0.0712	
R indices (all data)	R1 = 0.0494, wR2 = 0.0769	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.284 and -0.269 e.Å ⁻³	

Crystal data and structure refinement for **Compound IV.10**.

Identification code	$[(\text{bipy})_2\text{Ni}(\text{CF}_3)_2]^+ \text{BF}_4^-$	
Empirical formula	C ₂₂ H ₁₆ B F ₁₀ N ₄ Ni	
Formula weight	595.91	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C2/c	
Unit cell dimensions	a = 23.4209(13) Å b = 12.5788(7) Å c = 19.1382(11) Å	
Volume	5223.7(5) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.515 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.832 mm ⁻¹	
F(000)	2392	
Crystal size	0.160 x 0.050 x 0.030 mm ³	
Theta range for data collection	2.002 to 26.479°.	
Index ranges	-29 ≤ h ≤ 29, -15 ≤ k ≤ 15, -23 ≤ l ≤ 23	
Reflections collected	40713	
Independent reflections	5347 [R(int) = 0.0723]	
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5347 / 874 / 535	
Goodness-of-fit on F ²	1.068	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0458, wR2 = 0.1138	
R indices (all data)	R1 = 0.0858, wR2 = 0.1355	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.345 and -0.372 e.Å ⁻³	

Crystal data and structure refinement for **Compound IV.12.**

Identification code	[(py) ₂ NiF ₂ (CF ₃) ₂]
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₀ F ₈ N ₂ Ni
Formula weight	392.93
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 6.7741(9) Å b = 8.2172(11) Å c = 12.5979(16) Å
Volume	691.70(16) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.887 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.494 mm ⁻¹
F(000)	392
Crystal size	0.150 x 0.060 x 0.030 mm ³
Theta range for data collection	5.163 to 28.274°.
Index ranges	-9<=h<=9, -10<=k<=10, -16<=l<=16
Reflections collected	13447
Independent reflections	3380 [R(int) = 0.0494]
Completeness to theta = 25.242°	98.6 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.6733
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3380 / 0 / 208
Goodness-of-fit on F ²	1.024
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0381, wR2 = 0.0872
R indices (all data)	R1 = 0.0523, wR2 = 0.0932
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.580 and -0.385 e.Å ⁻³



Crystal data and structure refinement for **Compound IV.13^o**.

Identification code	[(py) ₃ Ni(μ-F) ₃ Ni(CF ₃) ₃]
Empirical formula	C ₁₀ H ₉ F ₆ N ₂ Ni
Formula weight	329.90
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Cmc2 ₁
Unit cell dimensions	a = 12.4816(8) Å b = 20.9188(14) Å c = 9.6226(6) Å
Volume	2512.5(3) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.744 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.604 mm ⁻¹
F(000)	1320
Crystal size	0.600 x 0.300 x 0.200 mm ³
Theta range for data collection	3.347 to 28.310°.
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 15, -27 ≤ k ≤ 27, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	44506
Independent reflections	3261 [R(int) = 0.0255]
Completeness to theta = 25.242°	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7457 and 0.6032
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3261 / 1 / 239
Goodness-of-fit on F ²	1.120
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0142, wR2 = 0.0358
R indices (all data)	R1 = 0.0145, wR2 = 0.0360
Absolute structure parameter	-0.007(2)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.189 and -0.306 e.Å ⁻³

