



HAL
open science

Étude des mécanismes de deux couplages palladocatalysés

Aurélien Bailly

► **To cite this version:**

Aurélien Bailly. Étude des mécanismes de deux couplages palladocatalysés. Chimie théorique et/ou physique. Université Paris sciences et lettres, 2021. Français. NNT : 2021UPSLE044 . tel-03966110

HAL Id: tel-03966110

<https://theses.hal.science/tel-03966110>

Submitted on 31 Jan 2023

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 DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PSL

Préparée à l'École Normale Supérieure de Paris

**Étude des mécanismes de deux couplages
palladocatalysés**

Soutenue par

Aurélien Bailly

Le 13 juillet 2021

Ecole doctorale n° 388

**Chimie Physique et Chimie
Analytique de Paris-Centre**

Spécialité

Chimie Physique Analytique

Composition du jury :

Éric LABBÉ Sorbonne Université, Paris	<i>Président</i>
Muriel DURANDETTI Université de Rouen	<i>Rapporteur</i>
Laurent EL KAÏM ENSTA ParisTech, Palaiseau	<i>Rapporteur</i>
Frédéric BIHEL Université de Strasbourg	<i>Examineur</i>
Laurence GRIMAUD École Normale Supérieure, Paris	<i>Directeur de thèse</i>
Sébastien PREVOST ENSTA ParisTech, Palaiseau	<i>Co-directeur de thèse</i>

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier chaleureusement mes directeurs de thèse, Laurence Grimaud et Sébastien Prévost. En plus de m'avoir offert un cadre de travail confortable, j'ai pu bénéficier de leur attention et disponibilité tout au long de ces trois années, répondant à mes questions et besoins quel que soit l'heure ou le jour de la semaine. Je souhaite également inclure Maxime Vital en tant qu'encadrant « officieux », qui a également accompagné mes journées de travail tout au long de ce doctorat. Ces trois personnes ont grandement contribué à ma formation et ont réussi à me soutenir et me remotiver dans les moments difficiles de la rédaction.

Je remercie Muriel Durandetti et Laurent El Kaïm d'avoir accepté d'être rapporteurs pour cette thèse, ainsi qu'Éric Labbé pour l'avoir présidé. Je remercie également Frédéric Bihel d'avoir accepté de participer à son évaluation.

La majeure partie du travail de cette thèse a été réalisée en collaboration avec le Laboratoire d'Innovation Thérapeutique de l'université de Strasbourg. Je tiens à remercier chaleureusement les membres collaborateurs, Frédéric Bihel, Philippe Steinsoultz et Martine Schmitt pour cette collaboration à distance, qui s'est toujours faite dans la bonne humeur et le sérieux.

Cette thèse a aussi été pour moi l'occasion de faire mes premiers pas en tant qu'enseignant, à la préparation à l'agrégation de Montrouge. Je remercie particulièrement Nicolas Levy, Anne-Sophie Bernard, Jean Bernard Baudin et Arnaud Raoux qui ont grandement contribué à ma formation dans ce domaine. Avec les années, les membres de cette belle équipe de Montrouge sont devenus plus que des collègues. Je remercie donc également tout le reste de l'équipe pour tous les moments partagés ensemble : Jules Schleinitz, Jean-François Olivieri, Hugo Bessone, Emilie Renouard, Lucas Henry, Alexis Bres, Léa Lachaud et bien d'autres. Je remercie également toutes les autres personnes avec qui j'ai travaillé là-bas, de près ou de loin. Et enfin, la prépa agrég de Montrouge ne pourrait pas aussi bien fonctionner sans sa superbe équipe technique, j'ai donc également une pensée pour Marlène Dumeur, Amélie Ravinet et Tarik Drah.

Je remercie toutes les personnes que j'ai pu côtoyer au quotidien au sein de l'ENS, à commencer par Fatma Ben Trad et Thomas Delahaye pour les « dégustations » de café du midi. Mais également Justine Pandard, Na Pan, Pierre-Adrien Payard, Khaoula Jaouadi, Faral El

Fakih, Gabrielle Schanne, Mathilde Lepoitevin, Sylvestre Bacholet, Mathieu Morel, Emile Escoudet, Alexandre Simon, Amaël Grégoire, Clara Chinchilla et bien d'autres encore.

Et pour finir, je remercie ma fine équipe de bras cassé de l'ENS, Jules Schleinitz, Jeff Olivieri et Antoine Bohn, avec qui j'ai vécu des moments inoubliables, au laboratoire comme en dehors.

Abréviations

Espèces chimiques

ACN	Acétonitrile
Ar	Argon
BrettPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl
Cp	Cyclopentadiényl
Cy	Cyclohexane
dba	<i>trans-trans</i> -dibenzylidèneacétone
DME	Diméthoxyéthane
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Fc	Ferrocène méthanol
NHC	N-Hétérocyclique Carbène
OAc	Acétate
<i>o</i>-tolyl	2-méthylphényl
PDI	Pérylènediimide
PEG	Polyéthylène glycol
<i>t</i>BuXPhos	2-Di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
TDA	Tris(3,6-dioxaheptyl)amine
TPGS-750-M	DL-alpha-Tocopherol méthoxypolyéthylène glycol succinate
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Autres abréviations

A.O.	Addition oxydante
C.E.	Contre électrode
Ea	Énergie d'activation
ECS	Électrode au calomel saturé
éq	équivalent
ER	Éliminatin réductrice
ET	État de Transition
EWG	Electron Withdrawing Group
HO	Haute Occupée
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
IR	Intermédiaire Réactionnel
k_{app}	Constante apparente de vitesse
L	Ligands
ppm	Partie par millions
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SMC	Suzuki-Miyaura Coupling
T.A.	Température ambiante

Table des matières

Remerciements	i
Abréviations	iii
Introduction générale.....	1
Chapitre I - Études mécanistiques des réactions organométalliques : principes et méthodes.....	3
1. Mécanismes réactionnels : définitions et application à la catalyse organométallique ¹	6
1.1 - Mécanisme réactionnel.....	6
1.2 – Lois de vitesse	9
2. Techniques expérimentales	15
2.1 – Résonance magnétique nucléaire (RMN) ^{4,5}	15
2.2 – Conductimétrie ⁶	17
2.3 – Électrochimie : la voltampérométrie ^{8,9}	22
2.4 – Détermination d’incertitudes ¹¹	36
Références	38
Chapitre II - Amination de Buchwald-Hartwig dans les alcools : développement dans un solvant éthanol eau et étude mécanistique	39
1. État de l’art	42
1.1 – Formation de liaison C(sp ²)-N métallo-catalysée.....	42
1.2 – Précatalyseurs de palladium et mécanisme d’activation	51
1.3 – Les ligands.....	59
1.4 – Mécanisme de l’addition oxydante.....	65
1.5 – Influence des paramètres dans l’amination de Buchwald-Hartwig	68
2. Positionnement de l’étude	75
2.1 – Objet de l’étude	75
2.2 – Activation et optimisation des précatalyseurs [(η ³ -allyl)Pd(L)Cl]	78
2.3 – Adaptation des conditions réactionnelles aux méthodes d’analyse du laboratoire.....	82

2.4 – Optimisation des conditions réactionnelles grâce au suivi cinétique de la réaction de Buchwald-Hartwig.....	85
2.5 – Bilan de l'étude cinétique et réaction d'étude retenue.....	91
3. Étude mécanistique	92
3.1 – Caractérisation de la phosphine <i>t</i> BuXPhos	92
3.2 – Formation du pré-catalyseur [Pd ^{II} (<i>t</i> BuXPhos)(cinnamyl)Cl]	95
3.3 – Étude de l'étape d'activation	103
3.4 – Étude de l'addition oxydante	122
3.5 – De l'addition oxydante à l'élimination réductrice	142
3.6 – Réactivité du complexe [Pd ⁰ (<i>t</i> BuXPhos)] avec le dioxygène et influence du glucose	145
4 - Conclusion	155
Références	157
Chapitre III – Étude du couplage palladocatalysé des nitroarènes dans la réaction de Suzuki-Miyaura.....	161
1. État de l'art	163
1.1 – La réaction de Suzuki-Miyaura	163
1.2 – Réactions de couplages palladocatalysés des nitroarènes	165
2. Modèle d'étude : addition oxydante de nitropérylènediimides	177
2.1 – Caractérisation du PDI-NO ₂ en voltamétrie cyclique.....	177
2.2 – Synthèse et caractérisation du complexe d'addition oxydante	178
2.3 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par voltamétrie cyclique	180
2.4 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par spectroscopie RMN	185
2.5 – Conclusion	187
3. Extension de l'étude à d'autres nitroarènes.....	188
3.1 – Étude du potentiel de réduction des nitroarènes	189
3.2 – Addition oxydante de divers nitroarènes	192
4. Conclusion et perspectives	194

Références	195
Conclusion générale	197
Partie Expérimentale	201
Considérations générales	203
Annexe du Chapitre II	204
1. Procédures de synthèse.....	204
2. Suivis cinétiques.....	209
2.1 - Réaction de Buchwald-Hartwig suivie par RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$	209
2.2 - Cinétique de l'addition oxydante suivie par électrochimie	212
3 – Mise en évidence du phénomène de passivation.....	226
Annexe du Chapitre III.....	229
1. Synthèse du complexe d'addition oxydante 2	229
2. Suivis cinétiques.....	230
2.1 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par voltamétrie cyclique	230
2.2 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par RMN	230
3. Voltamogrammes des dérivés nitroarènes.....	234

Introduction générale

L'utilisation de métaux de transition en catalyse a connu un essor ces dernières décennies, permettant le développement de voies de synthèses plus respectueuses de l'environnement.

Nous décrivons dans ce manuscrit deux exemples de réactions catalysées par des complexes de palladium. Ces réactions sont devenues indispensables dans de nombreux procédés industriels (matériaux, pharmaceutique, agrochimie), si bien que le prix Nobel de chimie de 2010 a été attribué à Richard Heck, Eiichi Negishi et Akira Suzuki pour leurs travaux sur la catalyse au palladium.

La compréhension du mécanisme d'une réaction, c'est-à-dire l'ensemble des étapes élémentaires qui la constitue, permet par la suite son optimisation et son développement. Les travaux réalisés durant cette thèse, dont les deux projets les plus aboutis sont présentés dans ce manuscrit, s'inscrivent dans cette optique.

Après avoir décrit dans le Chapitre I les notions mécanistiques et les techniques expérimentales utilisées dans ce manuscrit – synthèse, RMN, électrochimie, conductimétrie – nous présenterons en détail deux projets utilisant un mode opératoire similaire. Le Chapitre II est consacré à l'étude mécanistique d'une amination de Buchwald-Hartwig, tandis que le Chapitre III se concentre sur le couplage de Suzuki-Miyaura impliquant des nitroarènes.

De façon plus détaillée, le Chapitre II étudie le couplage de Buchwald-Hartwig dans un solvant polaire protique éthanol|H₂O (90|10), réalisé en collaboration avec Frédéric Bihel et son équipe (Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, Université de Strasbourg). Nous avons dans un premier temps effectué une étude cinétique de la réaction pour en optimiser les conditions, puis dans un second temps étudié son mécanisme et le rôle du solvant. Nous avons mis en évidence l'existence d'un précatalyseur cationique, dont la formation est favorisée par le solvant. L'électrochimie a été utilisée pour suivre l'étape d'activation, formant le complexe de palladium(0) catalytiquement actif, ainsi que l'addition oxydante des aryl halogénés. Pour cette dernière, un ordre global 1 a été déterminé, avec un ordre partiel 1 pour le complexe de palladium(0) et 0 pour l'aryl halogéné. Un mécanisme impliquant une étape de pré-complexation, suivie de la rupture de la liaison carbone-halogène a été proposé pour l'addition

oxydante. Enfin, les autres étapes du cycle catalytique – échange de ligands, déprotonation et élimination réductrice – ont été suivies par RMN.

Le Chapitre III est une étude préliminaire ayant pour objet l'analyse mécanistique du couplage des nitroarènes dans la réaction Suzuki-Miyaura en présence du complexe $[\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4]$. Les nitropérylènediimides, substrats fortement électrophiles ont dans un premier temps été étudiés. La RMN, la voltamétrie cyclique ainsi que la synthèse d'un intermédiaire ont permis une meilleure compréhension de ces systèmes. Dans un second temps, l'étude a été étendue à des nitroarènes plus simples et moins électrophiles.

Chapitre I

Études mécanistiques des réactions organométalliques :

Principes et méthodes

Table des matières du Chapitre I

1. Mécanismes réactionnels : définitions et application à la catalyse organométallique ¹	6
1.1 - Mécanisme réactionnel.....	6
1.1.1 – Acte élémentaire et diagramme d'énergie potentielle.....	6
1.1.2 – De l'acte élémentaire au mécanisme réactionnel	7
1.1.3 – Mécanisme réactionnel en catalyse organométallique	8
1.2 – Lois de vitesse	9
1.2.1 – Cinétique d'une réaction	9
1.2.2 – Détermination de l'ordre	11
1.2.3 – Du mécanisme réactionnel à la loi de vitesse.....	12
1.2.4 – Application à l'étude des effets électroniques : corrélations de Hammett ²	14
2. Techniques expérimentales	15
2.1 – Résonance magnétique nucléaire (RMN) ^{4,5}	15
2.1.1 – Principe de la RMN.....	15
2.1.2 – Aspects expérimentaux	16
2.2 – Conductimétrie ⁶	17
2.2.1 – Principe de fonctionnement.....	17
2.2.2 - Électrolyte fort	19
2.2.3 - Électrolyte faible	21
2.3 – Électrochimie : la voltampérométrie ^{8,9}	22
2.4 – Détermination d'incertitudes ¹¹	36
Références	38

Cette thèse présente l'étude mécanistique de deux réactions palladocatalysées. Ce premier chapitre vise à décrire les notions qui y sont associées.

La première partie de ce chapitre présentera la notion de mécanisme réactionnel ainsi que des éléments de cinétique chimique, essentiels pour l'étude de mécanismes.

La seconde partie présentera les techniques expérimentales utilisées dans les travaux de ce manuscrit. Elle abordera la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire, la conductimétrie ainsi que la voltampérométrie.

1. Mécanismes réactionnels : définitions et application à la catalyse organométallique¹

1.1 - Mécanisme réactionnel

1.1.1 – Acte élémentaire et diagramme d'énergie potentielle

On appelle processus élémentaire ou acte élémentaire une réaction pour laquelle l'équation bilan traduit la réalité microscopique : la transformation à l'échelle de la molécule. Le nombre de réactifs intervenant dans le processus est appelé molécularité.

Un acte élémentaire vérifie en général les conditions suivantes :

- fait intervenir un petit nombre de molécules : 1, 2 ou 3. La probabilité de rencontre de 4 molécules est nulle.
- fait intervenir un nombre restreint de modification de liaisons : la rupture d'une ou deux liaisons généralement

Un acte élémentaire est décrit énergétiquement par un diagramme d'énergie potentielle représenté Figure 1 : il correspond au chemin de moindre énergie permettant de passer de la vallée des réactifs à la vallée des produits selon une coordonnée réactionnelle bien choisie (un angle d'approche, distance entre deux réactifs ou deux atomes etc).

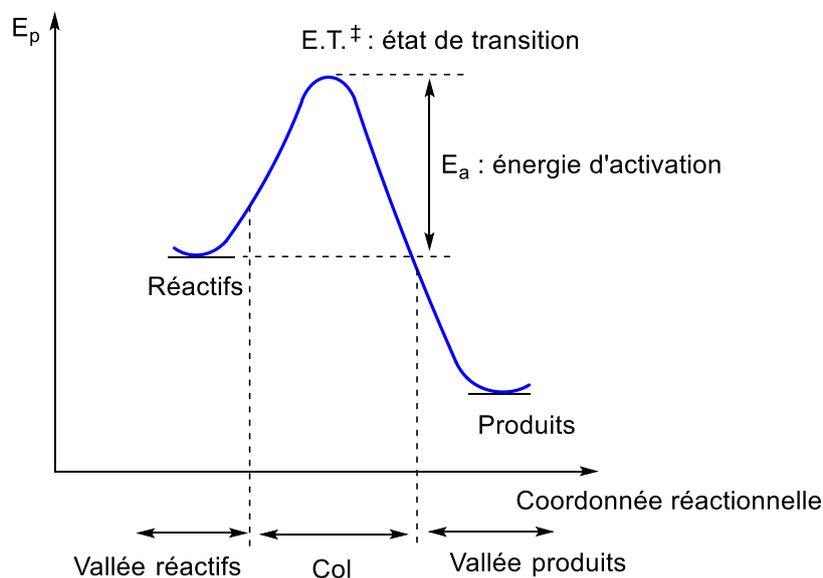


Figure 1 – Diagramme d'énergie potentielle d'un acte élémentaire.

Au cours de l'acte élémentaire, les réactifs doivent franchir un col énergétique, appelé énergie d'activation, passant alors par un état de transition, avant d'être transformé en produit. L'état de transition est un état intermédiaire, structurellement proche de l'espèce qui lui est la

plus proche en énergie. Situé sur un maximum local d'énergie, c'est un état instable d'une durée de vie très courte ($\sim 10^{-13}$ s), il est donc difficilement observable et non isolable.

1.1.2 – De l'acte élémentaire au mécanisme réactionnel

De nombreuses réactions chimiques sont une succession d'actes élémentaires, au cours desquels des espèces sont formées dans un acte, puis consommées dans un autre. Ces espèces sont qualifiées d'intermédiaires réactionnels : elles interviennent dans la réaction mais n'apparaissent pas dans le bilan réactionnel. Le diagramme d'énergie potentielle d'une réaction en trois actes élémentaires est représenté Figure 2. Les intermédiaires réactionnels sont situés sur des minimums locaux d'énergie : certains sont des espèces stables qui peuvent être isolées et caractérisées. Chaque acte élémentaire reste caractérisé par une énergie d'activation et un état de transition.

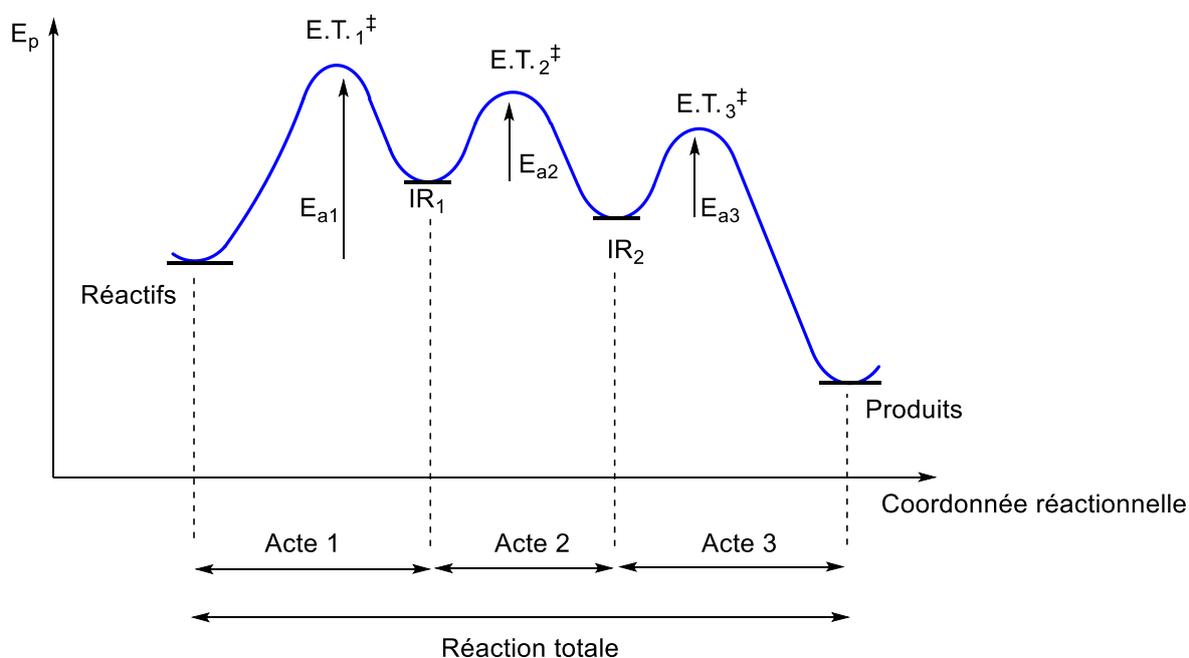


Figure 2 – Diagramme d'énergie potentielle d'une réaction en trois actes élémentaires.

Établir le mécanisme réactionnel d'une réaction chimique consiste à l'élucidation de tous les actes élémentaires se produisant au cours du processus. Dans la pratique, cela revient à identifier le nombre d'intermédiaires ainsi que leurs structures, puis de postuler le déroulé des différents actes élémentaires : rupture et formation de(s) liaison(s).

Le passage par un (ou plusieurs) intermédiaire(s) implique l'existence de différentes barrières d'activation pour passer des réactifs aux produits. Certaines étapes peuvent être plus

difficiles que d'autre, et si une étape présente une énergie d'activation bien supérieure aux autres, alors elle impose sa cinétique au système : c'est l'**étape cinétiquement déterminante**.

1.1.3 – Mécanisme réactionnel en catalyse organométallique

Le catalyseur est une espèce chimique permettant d'accélérer une réaction. Il intervient dans une ou plusieurs étapes de la réaction : au cours du processus il est consommé puis régénéré : seuls les réactifs et produits apparaissent dans le bilan de la réaction.

En synthèse organométallique, le catalyseur de la réaction est un métal, généralement présent sous forme de complexe. Le métal intervenant généralement dans la plupart (voir tous) des actes élémentaires, on choisit usuellement de représenter le mécanisme réactionnel sous la forme d'un cycle pour plus de clarté, justifiant l'appellation de « cycle catalytique » (Schéma 1)

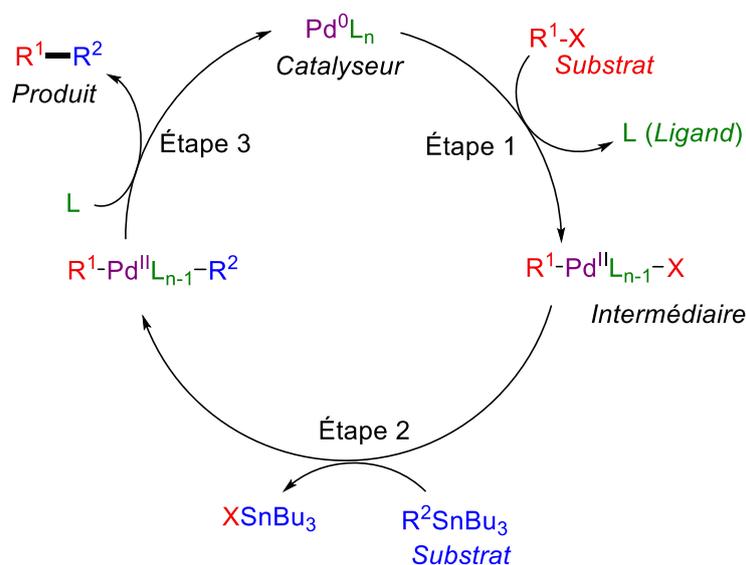


Schéma 1 – Représentation générale du cycle catalytique de la réaction de Stille.

La grande majorité des étapes mettent en jeu la formation ou la rupture d'une liaison impliquant le centre métallique. L'ensemble de ces étapes sont répertoriées dans le Tableau 1. Certaines d'entre elles changent le degré d'oxydation du métal, rendant l'acte élémentaire facilement distinguable des autres. Nous verrons dans le chapitre II que l'électrochimie est une méthode adaptée pour suivre les transformations impliquant un changement de degré d'oxydation.

L'étude mécanistique du cycle catalytique est un enjeu primordial pour ces réactions : la détermination du déroulé des différents actes élémentaires ainsi que l'identification de l'étape cinétiquement déterminante permet par la suite une optimisation de la réaction : accélération de

la vitesse de la réaction, diminution de la quantité de catalyseur, limitation de la formation de sous-produits.

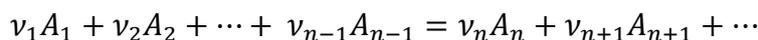
Tableau 1 – Actes élémentaires impliquant un centre métallique M. Variation du degré d'oxydation de M noté $\Delta(\text{d.o.})$ et variation du nombre d'électrons dans la sphère de coordination de M noté $\Delta(\text{n}(e^-))$

Acte élémentaire	$\Delta(\text{d.o.})$	$\Delta(\text{n}(e^-))$
Association d'un ligand : $M + L \rightarrow M-L$	0	+2
Dissociation d'un ligand : $M-L \rightarrow M + L$	0	-2
Substitution d'un ligand : $M-L + L' \rightarrow M-L' + M$	0	0
Transmétallation : $M-R + M'-R' \rightarrow M-R' + M'-R$	0	0
Insertion : $L-M-R \rightarrow M-L-R$	0	-2
Élimination : $M-L-R \rightarrow L-M-R$	0	+2
Addition oxydante : $M + R-R' \rightarrow R-M-R'$	+II	+2
Élimination réductrice : $R-M-R' \rightarrow M + R-R'$	-II	-2

1.2 – Lois de vitesse

1.2.1 – Cinétique d'une réaction

Soit une réaction générale de constituants A_i de coefficient stoechiométriques ν_i :



La vitesse volumique d'une telle réaction se définit par la vitesse de formation d'un réactif ou d'un produit, ce qui, pour un système isochore, peut s'écrire comme l'évolution de la concentration d'une espèce au cours du temps :

$$v(t) = \frac{1}{\nu_i} \frac{d[A_i]}{dt}$$

avec $v(t)$ la vitesse volumique (mol.L.s^{-1}), $[A_i]$ la concentration de l'espèce A_i et ν_i son coefficient stœchiométrique.

Plusieurs paramètres peuvent influencer la vitesse d'une réaction : ce sont les facteurs cinétiques. Parmi eux on trouve notamment :

- la concentration des espèces

- la température
- la pression
- le solvant

Une augmentation de la concentration se traduit par une probabilité de rencontre entre réactifs plus élevée, expliquant l'influence de ce facteur. Pour un acte élémentaire, le lien entre la vitesse du processus et la concentration des réactifs est décrit par la loi de van't Hoff :

$$v = k \prod_i [A_i]^{v_i}$$

avec $[A_i]$ la concentration de l'espèce A_i , v_i son coefficient stœchiométrique et k la constante de vitesse associée à l'acte élémentaire.

Pour une réaction en plusieurs actes élémentaires, il est possible d'en mesurer la vitesse macroscopique v . On dit alors qu'une réaction **admet un ordre** si la vitesse peut se mettre sous la forme

$$v = k \prod_i [A_i]^{\alpha_i}$$

où k est la constante de vitesse de la réaction, et α_i l'ordre partiel associé à l'espèce A_i .

Bien que beaucoup de réactions n'admettent pas d'ordre, il n'est pas rare d'en observer un en chimie organométallique du fait de la simplicité des actes élémentaires rencontrés.

L'influence de la température est décrite expérimentalement par la loi d'Arrhénius, exprimant la constante de vitesse k en fonction de la température :

$$k = A \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right)$$

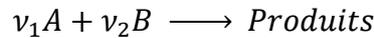
où A est une constante, E_a l'énergie d'activation et R la constante des gaz parfaits.

La vitesse de réaction augmentant avec la température, il est indispensable de la contrôler lors d'une étude mécanistique.

1.2.2 – Détermination de l'ordre

1.2.2.1 – Simplification des lois de vitesse

On présente ici deux méthodes classiques permettant de faciliter expérimentalement la détermination d'un ordre. Pour cela, on considère la réaction suivante :



On suppose que celle-ci admet un ordre et que la température est fixe. L'expression de sa vitesse est :

$$v = k[A]^p[B]^q$$

où p et q sont respectivement les ordres partiels de A et B.

Mélanges stœchiométriques : détermination de l'ordre global.

En introduisant les réactifs en proportions stœchiométriques, on a à tout instant la relation :

$$\frac{A}{\nu_1} = \frac{B}{\nu_2}$$

L'expression de la vitesse peut se mettre sous la forme :

$$v = k_{app}[B]^{p+q}$$

avec $k_{app} = k \left(\frac{\nu_1}{\nu_2} \right)^p$

Dans ces conditions, la vitesse peut s'exprimer en fonction de la concentration d'une seule espèce, rendant la détermination de l'ordre plus facile.

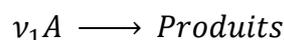
Dégénérescence de l'ordre : détermination de l'ordre partiel

En introduisant tous les réactifs en large excès sauf un, alors on peut considérer que leur concentration au cours de la réaction varie peu. Dans le cas où A est introduit en excès alors on a à chaque instant $[A] \approx [A]_0$. L'expression de la vitesse peut s'exprimer :

$$v = k[A]_0^p[B]^q = k_{app}[B]^q$$

avec $k_{app} = k[A]_0^p$ la constante de vitesse apparente.

On dit que l'on est en **dégénérescence de l'ordre** par rapport au(x) réactif(s) en excès. Procéder ainsi revient à étudier une réaction simple de la forme :



1.2.2.2 – Traitement des données

Considérons la réaction $\nu_1 A \longrightarrow$ Produits qui admet un ordre et dont la vitesse s'exprime :

$$v = k[A]^p$$

Méthode intégrale

On procède selon l'ordre suivant :

- On fait une hypothèse sur la valeur de l'ordre p
- On intègre l'expression de la vitesse pour déterminer la loi $[A](t) = f(t)$ selon l'ordre postulé
- On vérifie l'adéquation entre les données expérimentales et la loi proposée
- Si les données ne coïncident pas avec la loi proposée, on change d'hypothèse sur l'ordre

Cette méthode convient très bien dans le cas où l'ordre postulé est simple : 0, 1 ou 2. Dans ces cas, l'intégration de la vitesse donne une loi simple, facile à traiter numériquement.

Méthode différentielle

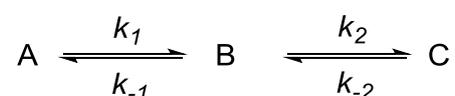
Lorsqu'on n'a aucune idée de l'ordre, ou bien que l'on n'ait pas à faire à un ordre simple on peut utiliser cette méthode. En passant au logarithme népérien, l'expression de la vitesse se met sous la forme :

$$\ln v = \ln k + p \cdot \ln[A]$$

La régression linéaire $\ln v = f(\ln[A])$ donne une droite dont la pente correspond à l'ordre et l'ordonnée à l'origine permet de remonter à k . L'inconvénient de cette méthode est de devoir dériver la courbe $[A] = f(t)$ pour accéder à la vitesse, ce qui augmente l'incertitude.

1.2.3 – Du mécanisme réactionnel à la loi de vitesse

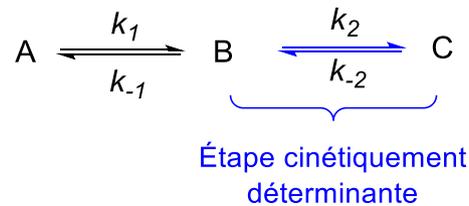
Pour des réactions complexes comportant plusieurs étapes, la loi de vitesse peut avoir une expression mathématique compliquée. L'étude de ces différentes étapes peut permettre des simplifications de cette loi. Considérons la réaction à 4 actes élémentaires suivante :



Cette réaction, à priori compliquée, peut être simplifiée selon les valeurs des constantes de vitesse. On rencontre usuellement deux cas.

Pré-équilibre rapide : approximation de l'étape cinétiquement déterminante

On se place dans le cas où $k_1, k_{-1} \gg k_2, k_{-2}$. Cela se traduit par un pré-équilibre rapide entre A et B, et une étape cinétiquement déterminante $B \rightarrow C$.



À tout instant, le pré-équilibre donne :

$$k_1[A](t) = k_{-1}[B](t) \iff \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[B](t)}{[A](t)} = K_1$$

où K_1 est la constante de l'équilibre entre A et B.

Étant donné que l'étape cinétiquement déterminante impose sa vitesse, et que c'est un acte élémentaire, on peut lui appliquer la loi de van't Hoff :

$$v = k_2[B] = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2[A](t)$$

Approximation de l'état quasi-stationnaire

On se place dans le cas où $k_2, k_{-1} \gg k_1 \gg k_{-2}$. Cela signifie que l'espèce B est formée difficilement, mais consommée très rapidement, si bien que dès que B est formé, il réagit pour donner C. Ainsi on considère qu'en chaque instant la concentration de B est faible et **constante** :

$$\frac{d[B](t)}{dt} \approx 0$$

Cela équivaut à :

$$\begin{aligned}
 \frac{d[B](t)}{dt} &= k_1[A](t) - k_{-1}[B](t) - k_2[B](t) = 0 \\
 \iff k_1[A](t) &= (k_{-1} + k_2)[B](t) \\
 \iff [B](t) &= \frac{k_1}{k_{-1} + k_2} [A](t)
 \end{aligned}$$

La vitesse de formation du produit s'exprime alors en fonction du réactif A :

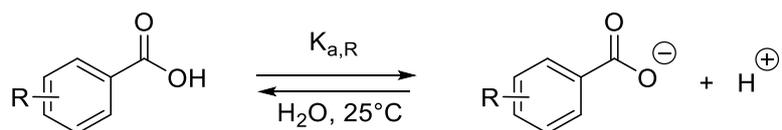
$$v = k_2[B](t) = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} [A](t) = \frac{k_1}{1 + \frac{k_{-1}}{k_2}} [A](t)$$

1.2.4 – Application à l'étude des effets électroniques : corrélations de Hammett²

En utilisant la définition de Hammett, la capacité d'un groupement R à attirer les électrons d'un cycle benzénique est définie comme :

$$\sigma_R \rho = \log \left(\frac{K_{a,R}}{K_{a,H}} \right)$$

avec $K_{A,R}$ la constante d'acidité d'un dérivé acide benzoïque substitué par un groupement R :



$K_{a,H}$ est la constante d'acidité lorsque R = H, σ_R est un paramètre caractéristique du substituant et ρ un paramètre qui dépend du type de réaction (mais pas du substituant).

L'équation de Hammett peut également s'écrire avec les vitesses de réaction :

$$\sigma_R \rho = \log \left(\frac{k_R}{k_0} \right)$$

avec k_R la constante de vitesse de la réaction lorsque le cycle benzénique est substitué par le groupement R, et k_0 la constante de vitesse lorsqu'il n'est pas substitué (R = H)

Les valeurs σ_R de quelques substituants positionnés en *para* sont reportés dans le

Tableau 2 – Coefficient de Hammett σ_R pour des fonctions classiques.³

R	OMe	CH ₃	H	F	Cl, Br	CN
σ_R	-0,27	-0,17	0	0,06	0,23	0,66

Dans la pratique, pour une réaction donnée, on peut à partir d'un suivi cinétique tracer $\log \left(\frac{k_R}{k_0} \right)$ en fonction du coefficient σ_R . On détermine alors la pente ρ , qui peut :

- être **positive**, indiquant une diminution de la charge partielle localisée sur le cycle entre l'état initial et l'état de transition, ce qui correspond à un comportement **électrophile** du réactif. La réaction est accélérée par les groupements électroattracteurs
- être **négative**, indiquant une augmentation de la charge partielle localisée sur cycle entre l'état initial et l'état de transition, ce qui correspond à un comportement **nucléophile** du réactif. La réaction est accélérée par les groupements électrodonneurs
- **changer de signe**, ce qui indique un changement de mécanisme ou d'étape cinétiquement déterminante entre les groupements électrodonneurs et électroattracteurs.

2. Techniques expérimentales

2.1 – Résonance magnétique nucléaire (RMN)^{4,5}

2.1.1 – Principe de la RMN

La spectroscopie RMN a été développée au milieu des années 1940 par Felix Bloch et Edward Mills Purcell, récompensés en 1952 par le prix Nobel de physique.

Chaque noyau de spin nucléaire I non nul possède un moment magnétique $\vec{\mu}$ colinéaire à son moment angulaire de spin \vec{I} :

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}$$

avec γ le rapport gyromagnétique du noyau considéré.

En présence d'un champ magnétique \vec{B}_0 une levée de dégénérescence des $2I+1$ orientations du spin a lieu : c'est l'effet Zeeman. Cette levée de dégénérescence se fait selon l'orientation du spin (parallèle ou anti-parallèle au champ \vec{B}_0), et l'écart énergétique entre les 2 niveaux résultant vaut :

$$\Delta E = h\nu_0 \text{ avec } \nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

avec h la constante de Planck et ν_0 la fréquence de Larmor.

La spectroscopie RMN consiste à détecter la fréquence de résonance ν_0 entre les deux niveaux créés suite à l'application d'un champ \vec{B}_0 (de l'ordre de la centaine de MHz).

En RMN, la sensibilité de la mesure dépend de l'abondance naturelle de l'isotope sondé et de son rapport gyromagnétique. Le Tableau 3 répertorie ces valeurs pour quelques noyaux caractéristiques classiquement utilisés dans ce travail de thèse.

La RMN est devenue une méthode de caractérisation indispensable en chimie, avec une caractérisation systématique des molécules en RMN ^1H et ^{13}C , fournissant des informations structurales pertinentes.

Tableau 3 – Spin, rapport gyromagnétique et abondance naturelle de quelques noyaux.

Noyau	Spin	$\gamma \cdot 10^7 \text{ rad.s}^{-1}$	Abondance naturelle
^1H	1/2	26,752	99,98 %
^{13}C	1/2	6,728	1,11 %
^{19}F	1/2	25,181	100 %
^{31}P	1/2	10,829	100 %

Les noyaux ^{19}F présentent une abondance naturelle de 100%, un rapport gyromagnétique élevé et une faible réactivité dans les réactions de couplage. Avec cette sensibilité élevée, ils peuvent facilement être utilisés comme sonde afin de suivre les transformations de substrats marqués au fluor. La gamme de déplacement chimique des composés fluorés étant large, il est assez simple de détecter un changement dans l'environnement électronique du noyau.

La RMN ^{31}P s'est révélée être un outil performant pour étudier la coordination de ligands phosphines sur des complexes de métaux de transition. Possédant une sensibilité plus faible que les noyaux ^1H et ^{19}F , l'étude de noyaux ^{31}P peut permettre la caractérisation de complexes s'ils sont stables, mais également d'intermédiaires si leur durée de vie est suffisamment longue devant le temps d'acquisition. Bénéficiant également une large gamme de déplacement chimique, les noyaux de phosphore sont assez sensibles à leur environnement électronique, permettant de distinguer des stéréoisomères ou des espèces en équilibre si l'équilibre est suffisamment rapide devant le temps d'acquisition du signal.

2.1.2 – Aspects expérimentaux

En utilisant un étalon interne, la RMN peut être utilisée de manière quantitative pour réaliser des suivis cinétiques ou bien quantifier les proportions entre différentes espèces. Pour les travaux présentés ici, nous avons placé au sein du tube RMN un capillaire contenant du DMSO deutéré d^6 permettant le lock et le shim, ainsi qu'une référence du noyau étudié (par exemple l'acide phosphorique H_3PO_4 pour la RMN ^{31}P , et le fluorobenzène ou le trifluorotoluène pour la RMN ^{19}F).

Les suivis cinétiques peuvent être réalisés de manière précise à condition que le temps de réaction permette l'acquisition de plusieurs spectres. Généralement des temps de réaction supérieurs à 10 minutes conviennent.

La sensibilité de la spectroscopie RMN nécessite d'avoir des concentrations de l'ordre du mmol.L^{-1} voir 10 mmol.L^{-1} selon l'élément, ce qui peut être un problème si la solubilité de l'espèce sondée est faible.

Outre la sensibilité, une autre problématique est le choix du délai d_1 entre deux impulsion-acquisition. Il doit être suffisamment grand pour que le système ait le temps de se remettre à l'équilibre entre deux impulsion-acquisitions (Schéma 2). Le choix du d_1 est primordial lorsque l'on souhaite utiliser la RMN de manière quantitative (suivi cinétique par exemple) : un d_1 trop court entraîne des erreurs sur l'intégration des signaux. Dans la pratique, il doit valoir au moins 5 fois la valeur du temps de relaxation longitudinal T_1 . Ce dernier peut être mesuré pour les noyaux ^{19}F au sein d'un complexe métallique le choix d'un d_1 de 10 secondes est suffisant.

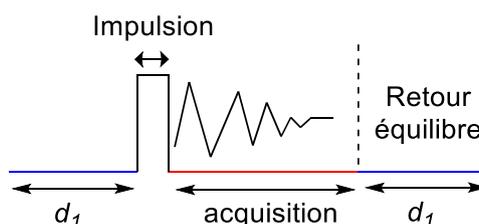


Schéma 2 – Séquence RMN simple : impulsion-acquisition-retour à l'équilibre

Enfin, pour faciliter l'interprétation des spectres RMN ^{19}F et ^{31}P , nous utilisons dans les travaux présentés ici des séquences qui permettent le découplage de spin avec le noyau ^1H . De telles séquences sont référées par les mentions $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ et $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

2.2 – Conductimétrie⁶

2.2.1 – Principe de fonctionnement

La conductimétrie est une technique électroanalytique non destructive permettant de mesurer la conductivité d'une solution par la mesure des propriétés électriques d'une tranche de solution comprise entre deux électrodes d'une cellule conductimétrique (Schéma 3).

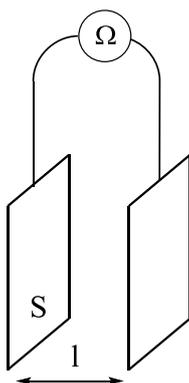


Schéma 3 – Représentation schématique d'un conductimètre. Deux électrodes parallèles de surface S et espacées d'une distance l sont reliées par un ohmmètre.

La mesure de la résistance R de la solution entre les deux plaques permet d'accéder à la valeur de la conductance G qui dépend des paramètres géométriques de la cellule, l et S , ainsi que de la conductivité σ de la solution :

$$G = \frac{1}{R} = \sigma \frac{l}{S} = \sigma \cdot k \quad (1)$$

avec G en S , σ en $S \cdot cm^{-1}$.

La conductivité σ dépend de la composition de la solution tandis que la constante de cellule k dépend de la cellule conductimétrique.

Un étalonnage de la cellule à partir d'une solution de conductivité précisément connue permet de déterminer la valeur de la constante de cellule, et par la suite mesurer de façon précise la conductivité d'une solution.

La conductivité est reliée de façon simple à la concentration c_i des espèces ioniques i en solution par la relation :

$$\sigma = \sum_i c_i \lambda_{m,i}^0 \quad (2)$$

où $\lambda_{m,i}^0$ est la conductivité ionique molaire à dilution infinie de l'ion i .

La conductimétrie est un outil pratique pour détecter la présence d'espèces ioniques en solution, ainsi que suivre l'évolution de leurs concentrations au cours du temps. En revanche elle n'apporte pas d'information structurale, et nécessite un seuil de détection élevé lorsque la concentration de l'espèce ou sa conductivité ionique molaire à dilution infinie est faible.

L'appareil utilisé pour nos mesures nous permet de détecter des conductivités de de l'ordre du $10^{\text{ème}}$ de $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, seuil suffisamment bas pour les expériences réalisées dans ce manuscrit.

On distingue en solution deux types d'électrolytes :

- les électrolytes forts qui se dissocient entièrement en solution
- les électrolytes faibles qui sont en équilibre entre la forme dissociée et la forme associée

Étant donné que la conductivité d'une solution augmente avec le nombre d'ions qu'elle contient, il convient de définir la conductivité molaire Λ_m :

$$\Lambda_m = \frac{\sigma}{C} \quad (3)$$

2.2.2 - Électrolyte fort

Pour les électrolytes forts, il serait intuitif de dire que la conductivité est une fonction croissante de la concentration et qu'elle suit la même évolution. Néanmoins, il faut tenir compte de l'interaction existante entre les ions : à haute concentration on observe la formation de paires entre les ions de charges opposées, ainsi que de polarisation, menant à une diminution de la capacité des ions à transporter les charges. Ainsi, la conductivité molaire est maximale lorsqu'il n'y a aucune interaction entre les ions, c'est-à-dire à **dilution infinie** : c'est la conductivité molaire à dilution infinie notée Λ_m° . Sur la Figure 3, Λ_m° s'obtient par extrapolation de Λ_m à concentration nulle. On observe que la conductivité d'une solution d'acide sulfurique passe par un maximum vers $3,0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, avant de diminuer, traduisant l'interaction ion-ion à forte concentration.

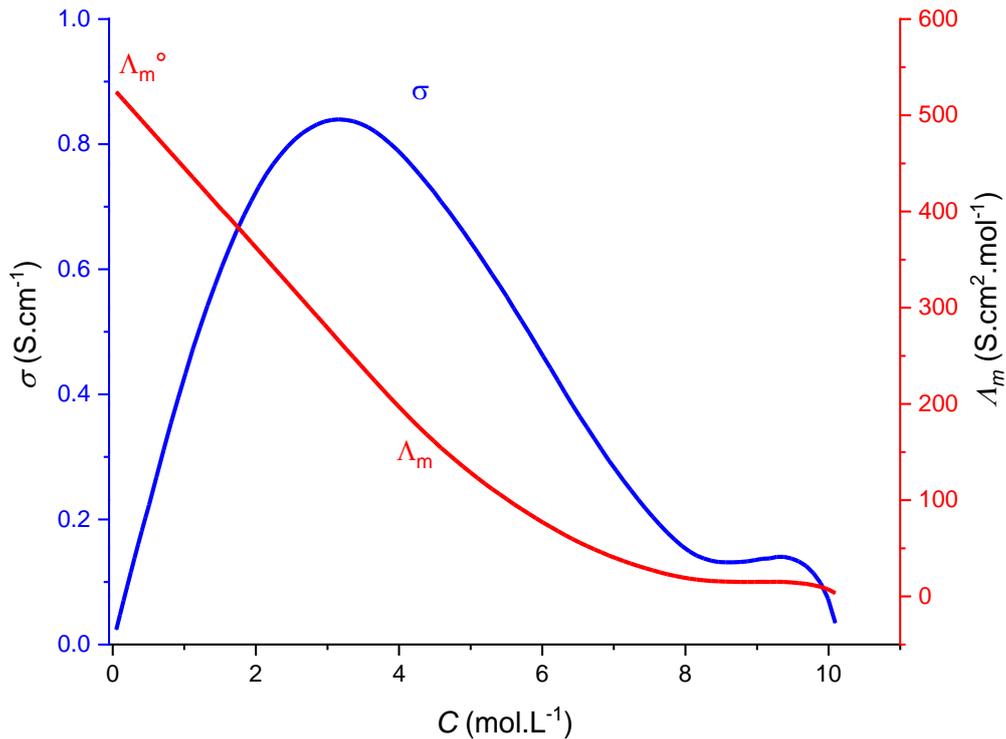


Figure 3 – Évolution de la conductivité et conductivité molaire d’une solution d’acide sulfurique. D’après Darling.⁷

En 1874, Kolrausch proposa la relation empirique suivante entre la conductivité molaire et la concentration :

$$\Lambda_m = \Lambda_m^0 - K\sqrt{C} \quad (4)$$

avec K une constante traduisant l’interaction entre les ions.

Cette relation, qui porte le nom de loi de Kolrausch, fut confirmée théoriquement par Onsager en s’appuyant sur la théorie de Debye-Huckel. Il en découle la relation de Debye-Hückel-Onsager :

$$\Lambda_m = \Lambda_m^0 - (A + B\Lambda_m^0)\sqrt{C} \quad (5)$$

où A et B sont des constantes respectivement liées à l’effet électrophorétique et à l’effet de relaxation, traduisant également l’interaction ion-ion en solution.

Un ion en solution est entouré d’une atmosphère ionique de sorte que l’ensemble soit électriquement neutre. Quand un champ électrique est appliqué, l’ion central se déplace dans la direction opposée à son atmosphère ionique, engendrant un frottement entre les sphères de solvation de chacun : c’est l’**effet électrophorétique** (Schéma 4.a).

Quand un ion central et son atmosphère ionique se déplacent sous l'action d'un champ électrique, une distribution asymétrique des charges apparaît, avant qu'une nouvelle atmosphère soit créée. Cette distribution asymétrique entraîne un ralentissement de l'ion, qui est attiré par l'ancienne atmosphère ionique (interaction électrostatique attractive) : c'est l'**effet de relaxation** (Schéma 4.b).

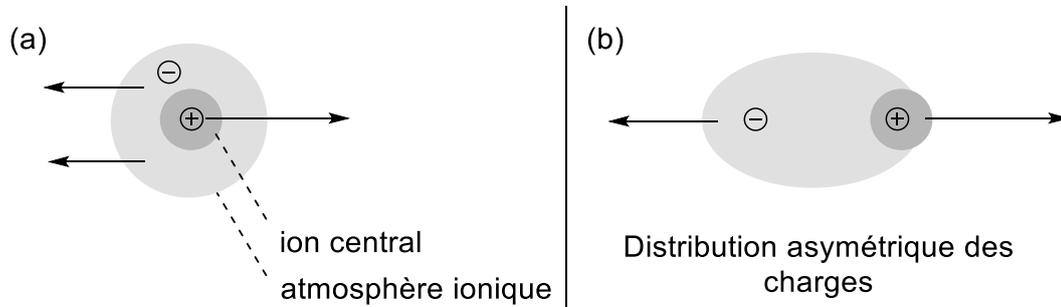
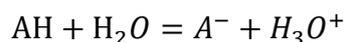


Schéma 4 – Représentation de l'effet électrophorétique (a) et de l'effet de relaxation (b) d'un ion central et son atmosphère ionique.

La loi de Kohlrausch ainsi que la relation de Debye-Hückel-Onsager s'utilisent pour des solutions très diluées, généralement quelques mmol.L^{-1} .

2.2.3 - Électrolyte faible

Pour les électrolytes faibles, la conductivité molaire est faible à des concentrations moyennes, mais augmente rapidement quand la concentration diminue. Prenons l'exemple d'un acide AH partiellement dissocié en solution :



La constante thermodynamique de l'équilibre de dissociation, en assimilant les concentrations aux activités (coefficient d'activité négligeable), est :

$$K_{diss} = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{AH}]} = \frac{\alpha^2}{1 - \alpha} C_{totale} \quad (6)$$

où α est le coefficient de dissociation de l'acide et C_{totale} la concentration totale de l'acide ($C_{totale} = [\text{H}_3\text{O}^+] + [\text{A}^-]$). Pour de faibles concentrations, la conductivité molaire effective peut alors s'exprimer comme :

$$\Lambda_m = \alpha \cdot \Lambda_m^0 \quad (7)$$

En combinant les équations 6 et 7 on obtient la loi de dilution d'Ostwald :

$$\frac{1}{\Lambda_m} = \frac{C_{totale} \cdot \Lambda_m}{K_{diss} (\Lambda_m^0)^2} + \frac{1}{\Lambda_m^0} \quad (8)$$

La régression linéaire $1/\Lambda_m = f(C_{totale} \cdot \Lambda_m)$ permet alors de déterminer la constante de dissociation K et la conductivité molaire à dilution infinie, puis à partir de K nous pouvons calculer le coefficient de dissociation α en fonction de la concentration.

2.3 – Electrochimie : la voltampérométrie^{8,9}

L'électrochimie décrit les phénomènes résultant des conversions réciproques d'énergie chimique en énergie électrique. Les électrons sont échangés à la surface d'une électrode et permettent la conversion d'une énergie électrique en énergie chimique (électrolyse) ou d'une énergie chimique en énergie électrique (pile, batterie). Cette discipline se révèle être un outil pertinent pour l'étude des réactions organométalliques, puisqu'elles impliquent généralement un métal de transition intervenant dans divers processus rédox au cours de la réaction. Parmi les différentes méthodes d'analyse existantes, nous présenterons ici celles utilisées dans les travaux de ce manuscrit.

La voltampérométrie, ou voltamétrie, consiste en la mesure du courant d'un système électrochimique suite à l'oxydation ou la réduction des composés présents en solution sous l'application d'une différence de potentiels entre une électrode de travail et une électrode de référence.

Un montage classique à trois électrodes d'une expérience de voltamétrie ainsi que le circuit électrique correspondant sont représentés Schéma 5.

L'**électrode de travail** est constituée d'un matériau conducteur (or, carbone vitreux, platine ...) qui permet le transfert d'électrons dans le circuit, servant alors de sonde électrochimique. Son état de surface est entretenu par des polissages réguliers. Son diamètre est de l'ordre de quelques millimètres (microélectrode) ou de quelques micromètres (Ultra Micro Électrode UME).

L'**électrode de référence** possède un potentiel fixe, et sert à mesurer la différence de potentiel avec l'électrode de travail. L'électrode de référence universelle est l'Électrode Standard à Hydrogène (ESH) basée sur le couple redox $H^+_{(aq)}/H_{2(g)}$, mais pour des raisons pratiques, on utilise en général des électrodes de secondes espèces telle que l'Électrode au Calomel Saturée (ECS) $Hg_2Cl_{2(s)}|Hg_{(l)}$ ou l'électrode d'argent $Ag_{(s)}|AgCl_{(s)}$. Leurs potentiels sont respectivement $E_{ECS} = +0,244 \text{ V vs ESH (298K)}$ et $E_{Ag|AgCl} = +0,207 \text{ V vs ESH (} C_{KCl} = 3,0 \text{ mol.L}^{-1}, 298K)$.

La **contre-électrode**, généralement constitué d'un fil de platine, permet de fermer le circuit. Elle empêche le courant de circuler dans l'électrode de référence, ce qui la polariserait et changerait sa composition chimique (et donc son potentiel).

Ainsi, le rôle du potentiostat est de faire circuler le courant à travers le circuit : potentiostat – contre électrode – solution – électrode de travail – potentiostat. Tel qu'illustré sur le circuit Schéma 5, la nature du courant est une conduction électrique dans la contre électrode, une réaction électrochimique à la surface de la contre électrode, une conduction ionique à travers la solution, une réaction électrochimique à la surface de l'électrode de travail, puis une conduction électrique à travers l'électrode de travail.

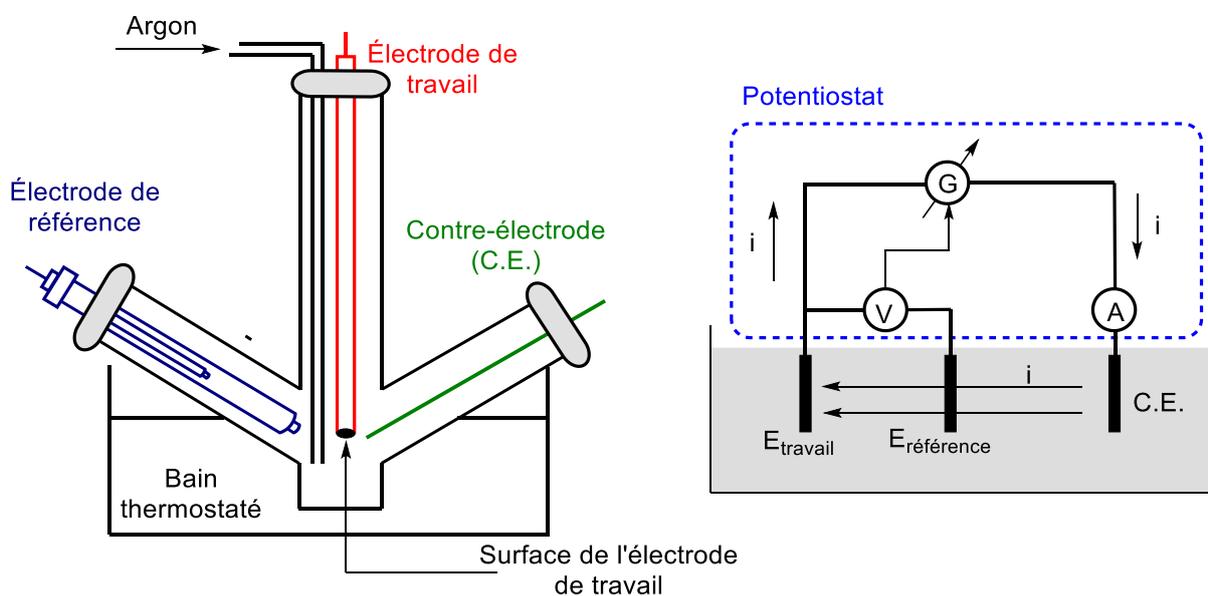


Schéma 5 – Montage expérimental à trois électrodes (gauche) et le circuit électrique simplifié (droite).

Lorsqu'on impose un potentiel d'électrode E différent du potentiel d'équilibre $E_{\text{éq}}$ donné par la loi de Nernst, on a :

- si $E > E_{\text{éq}}$, on déplace l'équilibre redox à l'interface de l'électrode de travail vers l'oxydation des espèces réduites, et le courant résultant du transfert d'électrons vers l'électrode est le **courant anodique**, positif par convention.
- si $E < E_{\text{éq}}$, on déplace l'équilibre redox à l'interface de l'électrode de travail vers la réduction des espèces oxydés, et le courant résultant du transfert d'électrons vers l'électrode est le **courant cathodique**, négatif par convention.

Partant de la loi de Faraday, on peut facilement faire le lien entre l'intensité circulant dans le circuit et la vitesse du processus électrochimique ayant lieu à l'électrode. Dans le cas d'une réaction à n_e électrons on a :

$$Q = n_e F n$$

$$i = \frac{dQ}{dt} = n_e F v$$

avec Q la charge transférée, n la quantité de matière de l'espèce, i le courant circulant, F la constante de Faraday ($F = 96500 \text{ C.mol}^{-1}$), v la vitesse de la réaction.

La quantité de courant traversant l'interface électrode|solution est donc une mesure de la cinétique du processus rédox, qui peut être divisée en trois étapes illustrées Schéma 6 :

- 1. flux du réactif de la solution vers l'électrode
- 2. transfert électronique à l'interface de l'électrode
- 3. flux du produit de la surface de l'électrode vers la solution

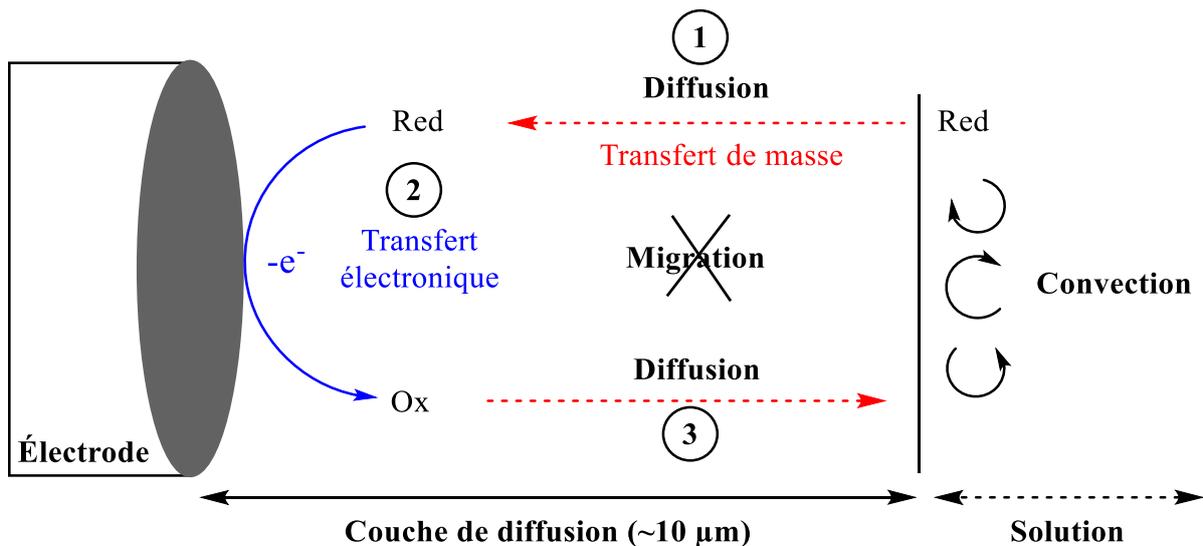


Schéma 6 – Schéma général d'une réaction d'oxydation à l'électrode illustrant les phénomènes mis en jeu.

La cinétique du processus rédox est alors régie par deux types de transfert :

- Le **transfert de masse**, correspondant au transport d'une espèce redox de la solution jusqu'à l'électrode. Les phénomènes de transports mis en jeu sont la convection (mouvement macroscopique du solvant), la migration (migration de charge sous un champ électrique) et la diffusion. Cependant, l'utilisation d'un électrolyte support rend

la migration des espèces électroactives négligeable, et la viscosité du solvant rend la convection insignifiante proche de l'électrode, dans la couche de diffusion.

- Le **transfert électronique** qui traduit la cinétique de la réaction d'oxydoréduction ayant lieu à l'interface de l'électrode, peut être rapide ou lent.

Le solvant utilisé en voltamétrie doit permettre la solubilisation des espèces étudiées, mais également être inerte électrochimiquement sur la plage de potentiels d'étude afin de ne pas masquer le courant anodique ou cathodique d'une espèce d'intérêt. Afin d'assurer la conduction de la solution, un électrolyte support (appelé aussi sel de fond) est utilisé : généralement un sel d'ammonium quaternaire, accompagné d'un contre-ion peu coordonnant, qui se solubilise totalement dans le solvant d'étude.

L'électrolyte support a un double rôle : réduire la chute ohmique, *i.e.* la tension supplémentaire Ri à appliquer due à la résistance la solution R , en assurant le transport des charges, et rendre négligeable le phénomène de migration des espèces électroactives étudiées. Dans une expérience classique de voltamétrie, les espèces d'intérêts sont généralement introduites à une concentration de quelques mmol.L^{-1} , ainsi le sel de fond est placé en large excès afin d'empêcher leurs migrations : de 0,1 à 0,3 mol.L^{-1} .

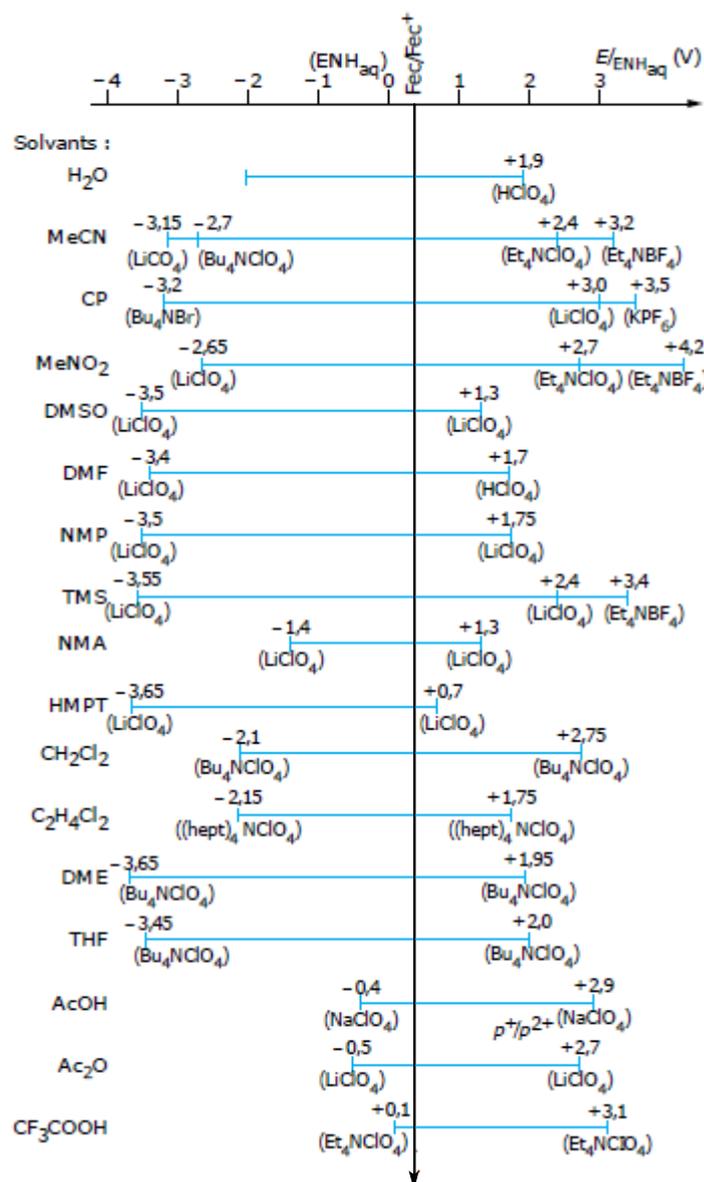


Figure 4 – Domaine d'électroactivité de quelques couples solvant/électrolyte support à l'électrode de platine. D'après Trémillon et Durand.¹⁰

Les méthodes de voltamétrie sont catégorisées en deux groupes :

- les méthodes **stationnaires** pour lesquelles le processus limitant est la diffusion : la cinétique du transfert de masse est constante et limitante, donnant une couche de diffusion fixe. Cela entraîne la présence d'un plateau de courant sur le voltamogramme. Dans la pratique, le régime stationnaire s'obtient en utilisant une électrode tournante forçant la convection et fixant la taille de la couche de diffusion, ou bien une ultramicroélectrode (UME) dont les dimensions (diamètre < 25 μm) permettent d'atteindre un état stationnaire.

- les méthodes **non stationnaires** pour lesquelles la limitation en transfert de masse (lorsqu'elle a lieu) ne se fait pas à vitesse constante : la couche de diffusion varie au cours du temps. Dans la pratique, ce sont les expériences avec une agitation nulle et sur électrode fixe.

L'une des techniques les plus simples en électrochimie est la **chronoampérométrie** : on mesure l'évolution du courant au cours du temps lorsqu'un potentiel constant est appliqué à l'électrode de travail.

Lorsqu'elle est réalisée sur une microélectrode, la loi de Cottrell permet de décrire cette évolution :

$$i(t) = nFSC \sqrt{\frac{D}{\pi t}}$$

Avec $i(t)$ le courant, n le nombre d'électrons, F la constante de Faraday, S la surface de l'électrode, C la concentration de l'espèce électroactive, D le coefficient de diffusion de cette espèce et t le temps.

L'allure typique d'une chronoampérométrie est présentée Figure 5. On remarquera qu'à $t = 0$ s, l'intensité diverge et qu'aux temps courts celle-ci décroît rapidement. Aux temps longs, l'évolution de l'intensité est limitée par la diffusion : l'extension de la couche de diffusion au cours du temps rend le transfert de masse limitant dans le processus rédox. L'utilisation d'une électrode tournante permet alors de fixer la couche de diffusion. Dans ce cas-là, le courant reste proportionnel à la concentration de l'espèce électroactive.

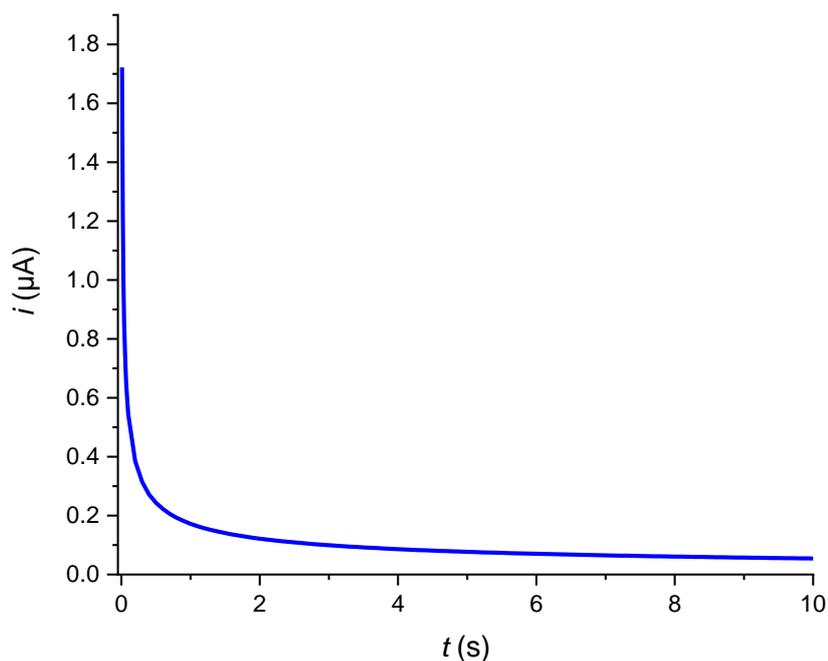


Figure 5 – Variation du courant en fonction de la loi de Cottrell pour $n = 1$, $S = 1 \text{ mm}^2$, $C = 1 \text{ mmol.L}^{-1}$, $D = 10^{-5} \text{ cm}^2.\text{s}^{-1}$.

La **voltamétrie cyclique** est sans aucun doute la technique électrochimique la plus connue, utilisée pour élucider des mécanismes réactionnels ou bien mener des analyses quantitatives. Cette technique consiste en la mesure du courant lorsque le potentiel appliqué à l'électrode de travail varie entre deux limites : le potentiel initial E_i et le potentiel final E_f , afin de sonder la réactivité du système électrochimique sur une large gamme de potentiel.

Le résultat d'une voltamétrie cyclique sur une solution d'électrolyte support avec **électrode fixe** est présenté Figure 6. Une rampe cyclique de potentiels est appliquée, pour laquelle E est une fonction escalier, variant par échelons de potentiel fixe à une vitesse de balayage v entre les potentiels E_i et E_f .

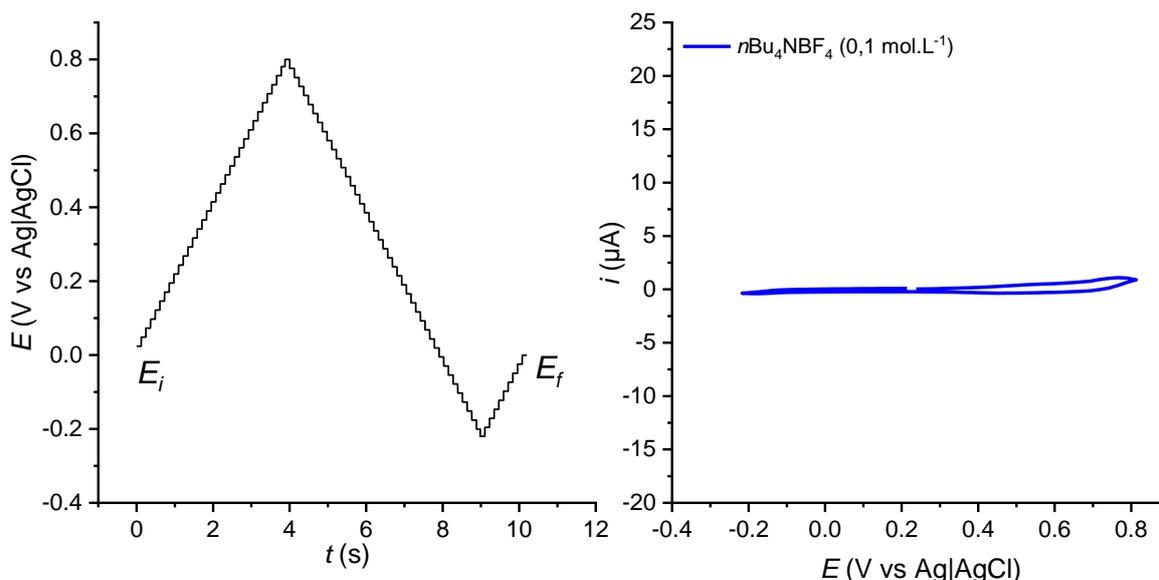


Figure 6 – Rampe de potentiel utilisée $v = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$ (gauche). Voltamogramme d’une solution de sel de fond $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ dans l’éthanol (droite). Conditions : $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

Le voltamogramme présenté est un « blanc » de la solution : c’est une acquisition sur le système {solvant + électrolyte support} permettant de s’assurer qu’aucune espèce électroactive n’est présente dans le milieu au début de l’expérience. Le faible courant observé est la contribution du **courant capacitif** i_c : il correspond à la réorganisation des charges (anions et cations) à l’électrode lorsque l’on applique un potentiel. C’est un courant parasite que l’on souhaite minimiser. Pour cela, la rampe de potentiel appliquée est une fonction escalier. En effet, lorsque l’on applique une rampe de potentiels variant linéairement au cours du temps, le courant capacitif s’exprime :

$$i_c(t) = v \cdot C \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_c}}\right)$$

où v est la vitesse de balayage, C la capacité de la double couche et τ_c la constante de temps de charge de l’interface électrode-solution. Le courant capacitif converge vers un courant de plateau vC , proportionnel à la vitesse de balayage (Figure 7).

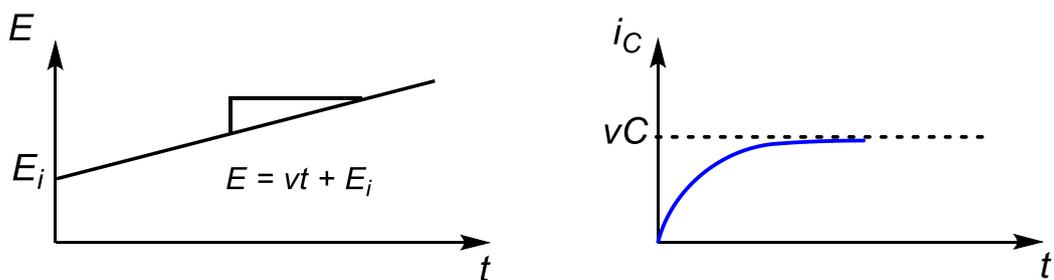


Figure 7 – Évolution du courant capacitif sous une rampe de potentiels linéaire

Lorsqu'un échelon de potentiel est appliqué de E_1 à E_2 le courant capacitif vaut pour $t > 0$:

$$i_c = i_0 e^{-\frac{t}{\tau_c}}$$

Ce dernier décroît de façon exponentielle au cours du temps. Lorsque $t > 3\tau_c$ (avec τ_c de l'ordre de 10^{-3} s), le courant capacitif a perdu 95% de son amplitude. En comparaison, le **courant faradique** i_f , correspondant au transfert de charge d'une espèce électroactive à l'électrode et que l'on souhaite mesurer, décroît en $1/\sqrt{t}$ et devient rapidement largement supérieur au courant capacitif, comme l'illustre la Figure 8. L'intérêt d'appliquer une rampe de potentiel en escalier réside donc dans la diminution du courant capacitif comparé au faradique.

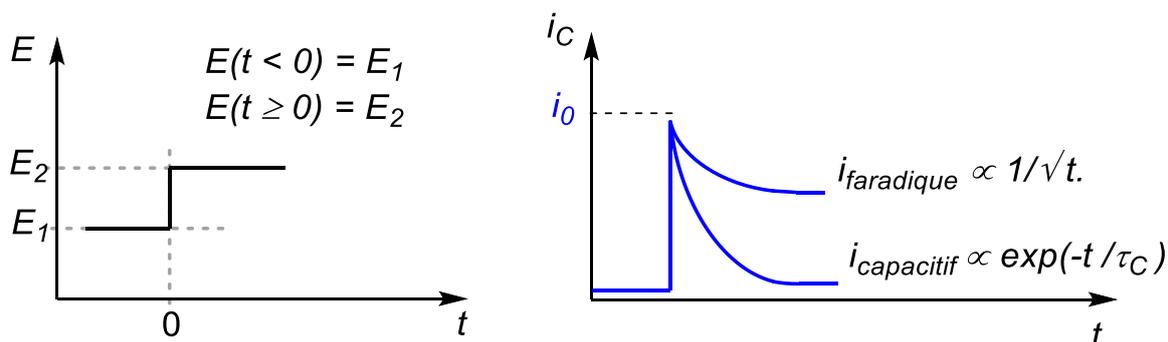


Figure 8 – Évolution du courant capacitif et faradique suite à un échelon de potentiel

Le résultat d'une voltamétrie cyclique modèle sur **électrode fixe**, obtenu avec une solution de ferrocène méthanol (noté Fc) est représenté Figure 9. On y fait varier le potentiel de l'électrode de travail d'un potentiel E_i à E_{max} , puis on revient en arrière jusqu'à un potentiel E_{min} pour enfin terminer au potentiel E_f . On parle de balayage « aller » et « retour ».

Le voltamogramme obtenu peut être divisé en 3 zones :

- Zone 1 : le potentiel est inférieur au potentiel thermodynamique E° de l'espèce électroactive, aucune réaction n'a lieu et l'intensité reste constante

- Zone 2 : autour du potentiel thermodynamique E° , Fc commence à être oxydé en ferrocénium méthanol (noté Fc^+) entraînant une augmentation de l'intensité jusqu'à une intensité de pic anodique notée $i_{p,a}$.
- Zone 3 : la diffusion par le **transfert de masse** devient le processus limitant, entraînant une chute de l'intensité. Cette décroissance en courant est liée à l'augmentation de la couche de diffusion et correspond à la situation en chronoampérométrie décrite précédemment. La loi de Cottrell modélise alors l'évolution de l'intensité qui décroît en $t^{-1/2}$ et, avec $E \propto t$ (balayage linéaire en tension), on a i qui décroît en $E^{-1/2}$. Cependant, pour des hauts potentiels, le courant ne devient pas nul à cause de la convection naturelle qui agit à quelques centaines de μm de l'électrode et « bloque » la couche de diffusion. L'augmentation suivie de la diminution de l'intensité définissent une **vague d'oxydation** notée O1.

Lors du **balayage retour** en potentiel, les mêmes constats s'appliquent à l'espèce Fc^+ électrogénérée de E_i à E_{max} . On observe alors une vague de réduction R1 due à la transformation de Fc^+ en Fc, présentant un pic de réduction $i_{p,c}$ d'intensité identique au pic aller.

L'observation d'une **vague retour** indique que l'ion Fe^+ électrogénéré est **stable** en solution : le voltamogramme est dit **réversible** (au sens chimique).¹

Le couple ferrocénium/ferrocène méthanol est dit **rapide** : le transfert électronique est très rapide au voisinage du potentiel thermodynamique E° du couple et la limitation par le transfert de masse commence dans des zones de E légèrement supérieure à E° .

¹ Les mentions réversible et irréversible sont également utilisées en électrochimie au sens électronique, pour désigner respectivement un couple rapide et un couple lent lorsque le transfert électronique est réversible ou irréversible. Par soucis de simplicité, la réversibilité et l'irréversibilité sera uniquement utilisée au sens chimique dans ce manuscrit. On désignera la nature du transfert électronique par rapide et lent.

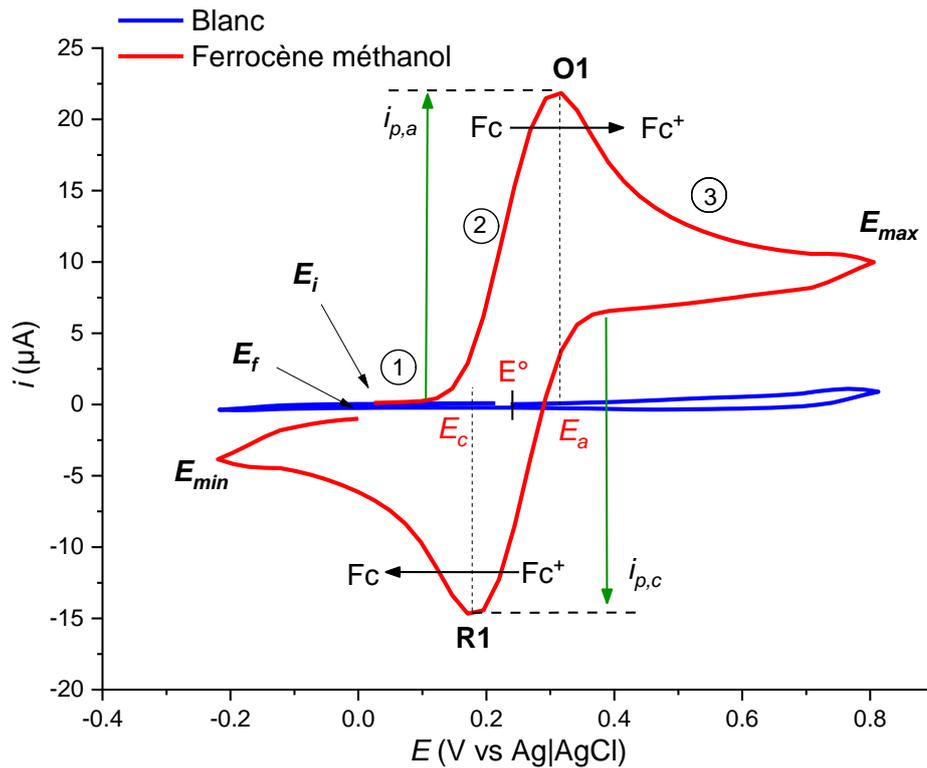


Figure 9 – Voltamogramme d’une solution de ferrocène méthanol 10 mmol.L^{-1} dans l’éthanol (droite). Conditions : $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

Pour un couple rapide :

- le courant de pic est décrit par la loi de Randles-Sevcik :

$$i_p = 0,4463nFSC \sqrt{\frac{nFvD}{RT}}$$

avec i_p le courant de pic, n le nombre d’électrons impliqués dans le processus rédox, F la constante de Faraday, S la surface de l’électrode, C la concentration de l’espèce électroactive, v la vitesse de balayage, D le coefficient de diffusion, R la constante des gaz parfaits et T la température.

- la différence entre le potentiel du pic anodique $E_{p,a}$ et le potentiel du pic cathodique $E_{p,c}$ vaut :

$$\Delta E = \frac{57}{n} \text{ mV à } 25^\circ\text{C}$$

- Le potentiel thermodynamique est relié aux potentiels de pics par la relation :

$$E^\circ = \frac{E_a + E_c}{2}$$

Dans le cas d'un couple **lent**, la montée en courant commence bien au-delà de E° : le transfert électronique est limitant, il y a un retard à l'allumage (Figure 10). Lorsque le transfert de masse devient limitant ($E \gg E^\circ$), l'intensité atteint un maximum (courant de pic) puis la diminution de courant intervient, suivant également la loi de Cottrell. Si l'espèce électrogénérée est stable, un pic retour de même forme est également observé, avec une intensité plus faible (lors du balayage retour, le transfert électronique et la diffusion sont en compétition directe). Le courant de pic reste proportionnel à l'intensité, permettant des suivis cinétiques des espèces.

Remarque : on place sur les voltamogrammes une flèche indiquant le sens de départ du balayage en potentiel : potentiels croissants (flèche vers la droite) ou potentiels décroissants (flèche vers la gauche).

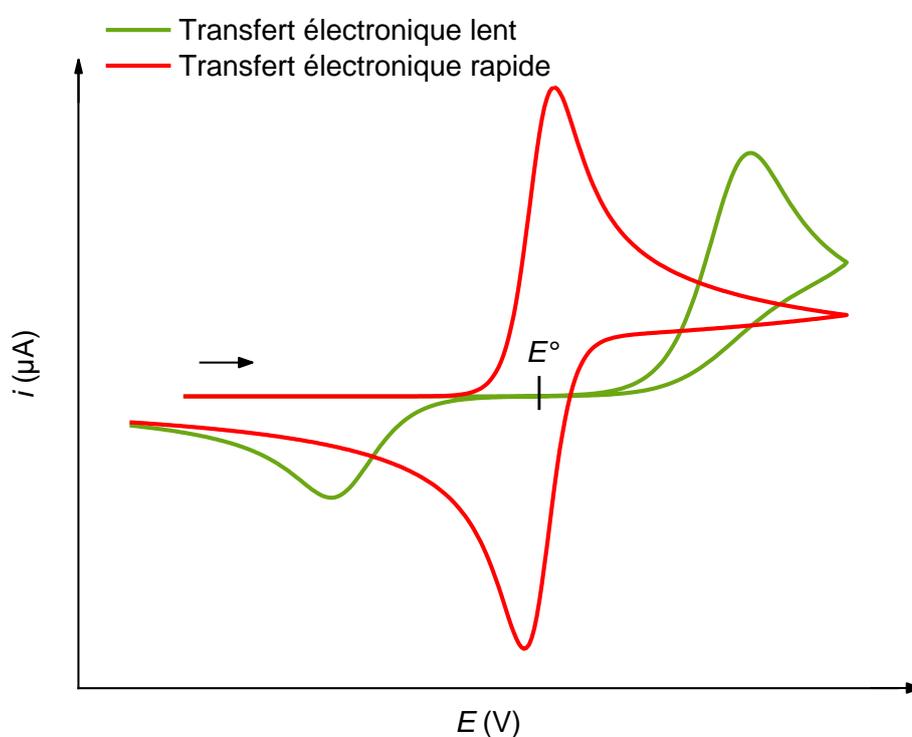


Figure 10 – Allure des voltamogrammes d'un même couple avec un transfert électronique lent ou rapide. Simulé avec DigiElch 8[®].

Si l'espèce générée à l'électrode réagit avec le milieu, l'électrode (nouvelle oxydation, réaction chimique ...) ou bien se décompose, alors le système devient **irréversible** (chimiquement). Aucune vague retour ne sera observée, sauf si le processus est lent devant la vitesse de balayage (pour des hautes vitesses, la réversibilité peut réapparaître). On parle de **mécanisme EC** (Électrochimie – Chimique) lorsque l'espèce électrogénérée est ensuite engagée dans une réaction chimique. La hauteur de la vague retour dépend alors de la constante

de vitesse de cette réaction. La Figure 11 illustre l'allure de voltamogrammes pour différentes constante de vitesse de la réaction chimique.

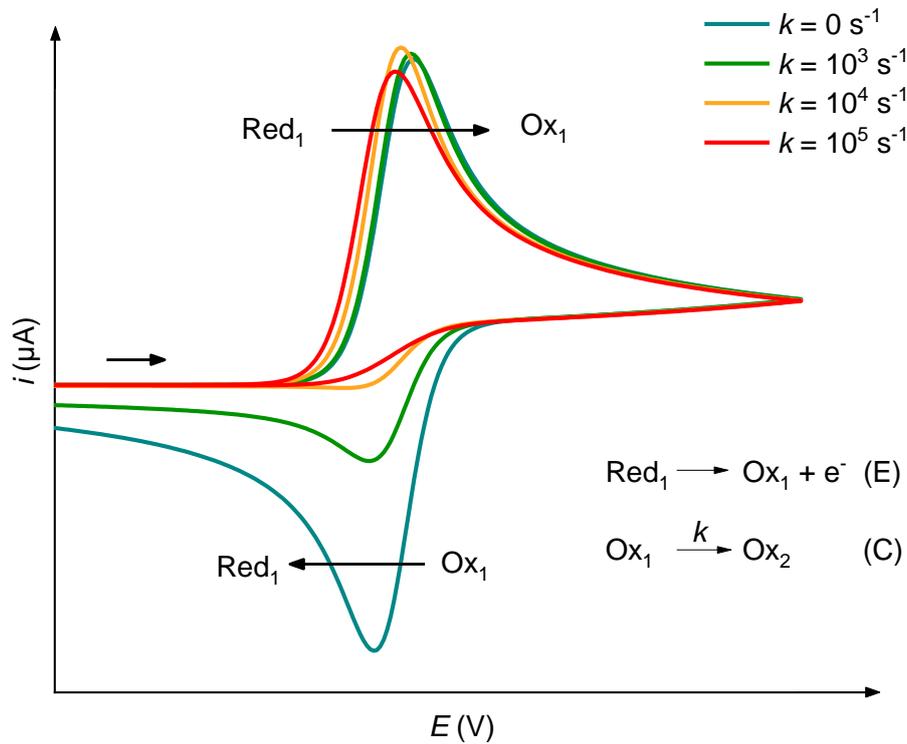


Figure 11 – Voltamogrammes réversibles ou irréversibles pour un couple rapide. Simulé avec DigiElch 8[©].

En comparaison avec le voltamogramme du ferrocène méthanol sur électrode fixe Figure 9, un voltamogramme de la même solution, réalisé dans des **conditions stationnaires** (sur électrode tournante), est présenté Figure 12. On observe l'augmentation du courant pour un potentiel avoisinant E° jusqu'à l'obtention d'un plateau de courant.

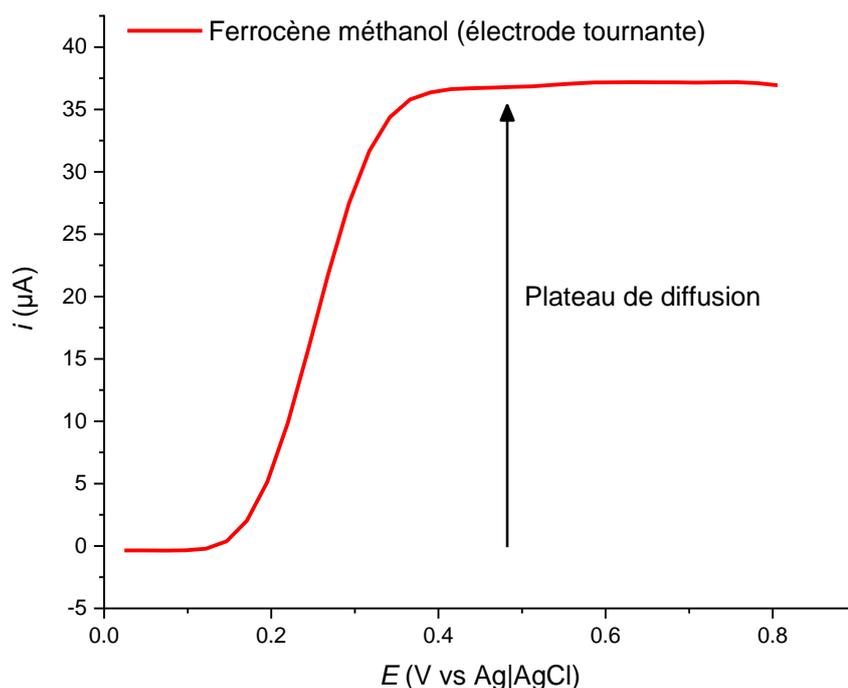


Figure 12 – Voltammogramme d’une solution de ferrocène méthanol 10 mmol.L⁻¹ réalisée sur électrode tournante ($\omega_{\text{rotation}} = 1000$ tr/min). Électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3$ mm, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

Intérêt de l’électrochimie pour l’étude de mécanisme

La voltamétrie cyclique se présente comme un outil de choix pour l’étude des transformations rédox dans lesquelles les métaux de transition sont impliqués en catalyse. Dans le cas des réactions palladocatalysées, le palladium réalise dans la grande majorité des cas l’addition oxydante, passant de Pd⁰ à Pd^{II} : sur un voltammogramme cela se traduit par la disparition d’une vague en oxydation (celle du Pd⁰) et l’apparition d’une vague en réduction. On peut obtenir des informations sur les conditions permettant de générer une espèce électroactive, mais également sa stabilité dans le milieu.

La chronoampérométrie est une méthode adaptée pour réaliser des suivis cinétiques. Dans la pratique, on se place dans des conditions stationnaires, et le suivi de l’intensité au cours du temps nous donne l’évolution temporelle de la concentration. Si l’état de surface de l’électrode est dégradé au cours de la chronoampérométrie (électrodéposition d’une espèce à la surface), la voltamétrie cyclique peut être utilisée comme alternative pour les suivis cinétiques.

On réalise alors des voltamogrammes à intervalles réguliers avec un suivi temporel du courant de pic dont la valeur est proportionnelle à la concentration.

Enfin, les concentrations usuelles de travail en électrochimie analytique sont de l'ordre du millimolaire, ce qui correspond généralement aux concentrations catalytiques des réactions métallo-catalysées et permet alors de travailler dans des conditions similaires à celle d'une réaction d'étude.

2.4 – Détermination d'incertitudes¹¹

Les travaux présentés dans cette thèse étant issus de l'expérimental, il est important de pouvoir déterminer l'incertitude des mesures pour vérifier la cohérence des données.

On peut distinguer trois origines aux erreurs d'une mesure : instrumentale, l'expérimentateur et les conditions de l'expérience.

Ces erreurs sont divisées en deux catégories :

- les erreurs aléatoires qui interviennent à chaque mesure et qui donnent de façon aléatoire une valeur sur-évaluée ou sous-évaluée.
- Les erreurs systématiques qui entraînent un écart toujours dans le même sens. Elles contribuent à toujours surévaluer ou sous évaluer la valeur mesurée. Elles peuvent avoir pour origine une mauvaise calibration de l'appareil de mesure.

Lorsque l'on donne le résultat d'une mesure, on donne l'estimation de la grandeur mesurée, et l'estimation de l'erreur associée à la mesure : c'est l'incertitude. Elle provient des erreurs aléatoires.

Selon la mesure effectuée, deux types d'incertitude existent : les incertitudes de type A, lorsqu'un grand nombre de mesures ont été réalisées dans les mêmes conditions, et les incertitudes de type B lorsque l'on effectue une unique mesure ou un faible nombre. Différentes méthodes de calcul existent pour déterminer l'incertitude, nous allons ici présenter les plus classiques.

Incertitude de type A

Lorsque qu'un grand nombre de mesures est effectué, on estime que les erreurs aléatoires se compensent en moyenne, mais pas les erreurs systématiques. On réalise alors un traitement statistique des erreurs pour déterminer l'incertitude.

Une manière simple serait d'utiliser la demi-étendue, mais cette détermination ne tient pas compte de la distribution des valeurs à l'intérieur de la plage de mesure. On peut alors utiliser l'écart-type, qui a l'avantage de tenir compte de la distribution des valeurs : les points extrêmes affectent peu l'écart-type comparé à la demie étendue.

Pour n mesurages de valeurs x_i et de moyenne arithmétique \bar{x} , l'estimation de l'écart-type σ , que l'on appelle incertitude, est :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Il est pertinent d'introduire un intervalle de confiance, lié à la fiabilité du résultat. Dans l'hypothèse d'une distribution gaussienne des valeurs, on peut donner un intervalle de confiance comprenant 95 % des mesures, s'écrivant $[\bar{x} - 2\sigma, \bar{x} + 2\sigma]$.

Incertitude de type B

Mesure directe

Lorsqu'une imprécision est donnée sous la forme $\pm X$ par un constructeur, l'incertitude correspondante est $\Delta U = X/\sqrt{3}$. Pour la lecture d'une valeur X , que ça soit sur un appareil ou une verrerie, l'incertitude vaut $\Delta U = X/2\sqrt{3}$

Mesure indirecte – Propagation des incertitudes

Lorsque plusieurs mesures X_i sont utilisées pour obtenir la valeur d'une grandeur U , on détermine l'incertitude ΔU de la grandeur souhaitée U à l'aide des incertitudes ΔX_i des mesures intermédiaires X_i grâce à la formule de propagation des incertitudes :

$$\frac{\Delta U}{U} = \sqrt{\sum_i \left(\frac{\Delta X_i}{X_i}\right)^2}$$

Références

1. Scacchi, G., Bouchy, M., Foucaut, J.-F., Zahraa, O., Fournet, R. *Cinétique et catalyse*, Lavoisier, TEC&DOC., 2011.
2. Jaffé, H. H. *Chem. Rev.*, 1953, **53**, 191–261.
3. Hansch, Corwin., Leo, A., Taft, R. W. *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 165–195.
4. Hore, P. J. *Nuclear Magnetic Resonance*, .
5. Keeler, J. *Understanding NMR Spectroscopy*, Wiley, Chichester., 2010.
6. Girault, H. H. *Analytical and Physical Electrochemistry*, 2005.
7. Darling, H. E. *J. Chem. Eng. Data*, 1964, **9**, 421–426.
8. Elgrishi, N., Rountree, K. J., McCarthy, B. D., Rountree, E. S., Eisenhart, T. T., Dempsey, J. L. *J. Chem. Educ.*, 2018, **95**, 197–206.
9. Sandford, C., Edwards, M. A., Klunder, K. J., Hickey, D. P., Li, M., Barman, K., Sigman, M. S., White, H. S., Minter, S. D. *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 6404–6422.
10. Trémillon, B., Durand, G. *Techniques de l'ingénieur Électrochimie*, 2001.
11. Tejedor, V., Hakim, L. *BUP*, 2014, **108**, 1387–1439.

Chapitre II

Amination de Buchwald-Hartwig dans les alcools : développement dans un solvant éthanol|eau et étude mécanistique

Ce travail a été réalisé en collaboration avec Frédéric Bihel, Martine Schmitt et le doctorant Philippe Steinsoultz du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique de l'université de Strasbourg.

Il a fait l'objet de la publication suivante :

Steinsoultz, P., Bailly, A., Wagner, P., Oliva, E., Schmitt, M., Grimaud, L., Bihel, F., *ACS Catal*, 2022, **12**, 1, 560-567.

Table des matières du Chapitre II

1. État de l'art.....	42
1.1 – Formation de liaison C(sp ²)-N métallo-catalysée.....	42
1.2 – Précatalyseurs de palladium et mécanisme d'activation	51
1.2.1 - Les précatalyseurs de palladium(0)	51
1.2.2 - Les précatalyseurs de palladium(II).....	53
1.3 – Les ligands.....	59
1.4 – Mécanisme de l'addition oxydante.....	65
1.5 – Influence des paramètres dans l'amination de Buchwald-Hartwig.....	68
1.5.1 - La base	68
1.5.2 - Le substrat : l'électrophile.....	69
1.5.3 - Le substrat : le nucléophile	71
1.5.4 - Bilan.....	73
2. Positionnement de l'étude	75
2.1 – Objet de l'étude	75
2.2 – Activation et optimisation des précatalyseurs [(η ³ -allyl)Pd(L)Cl].....	78
2.3 – Adaptation des conditions réactionnelles aux méthodes d'analyse du laboratoire.....	82
2.4 – Optimisation des conditions réactionnelles grâce au suivi cinétique de la réaction de Buchwald-Hartwig.....	85
2.5 – Bilan de l'étude cinétique et réaction d'étude retenue.....	91
3. Étude mécanistique	92
3.1 – Caractérisation de la phosphine <i>t</i> BuXPhos	92
3.2 – Formation du précatalyseur [Pd ^{II} (<i>t</i> BuXPhos)(cinnamyl)Cl]	95
3.2.1 – Formes cationiques des précatalyseurs : état de l'art	95
3.2.2 – Étude conductimétrique.....	96
3.2.3 – Caractérisation par RMN ³¹ P.....	101
3.2.4 – Conclusion.....	102
3.3 – Étude de l'étape d'activation	103

3.3.1 – Présentation de la méthodologie	103
3.3.2 – Synthèse et caractérisation du complexe d'addition oxydante.....	104
3.3.3 – Génération du palladium(0).....	111
3.4 – Étude de l'addition oxydante	122
3.4.1 – Les aryles bromés.....	122
3.4.2 – Les aryles iodés	135
3.4.3 – Les aryles chlorés	138
3.4.4 – Conclusion sur l'addition oxydante.....	141
3.5 – De l'addition oxydante à l'élimination réductrice	142
3.6 – Réactivité du complexe [Pd ⁰ (<i>t</i> BuXPhos)] avec le dioxygène et influence du glucose	145
4 - Conclusion	155
Références	157

1. État de l'art

1.1 – Formation de liaison C(sp²)-N métallo-catalysée

La liaison carbone-azote est d'une grande importance en chimie : on retrouve des composés azotés dans de nombreux produits naturels, molécules thérapeutiques et matériaux.¹ Étant donné la présence d'amines aromatiques dans les molécules biologiquement actives, les liaisons C(sp²)-N ont suscité un grand intérêt ces dernières décennies. Bien que de nombreux progrès aient été faits dans le domaine, la formation de cette liaison reste encore un défi pour la chimie organique : la force de la liaison C-N et la variété des propriétés des composés azotés nécessitent souvent l'utilisation de catalyseurs associés à des ligands coûteux avec des conditions de réactions difficiles.

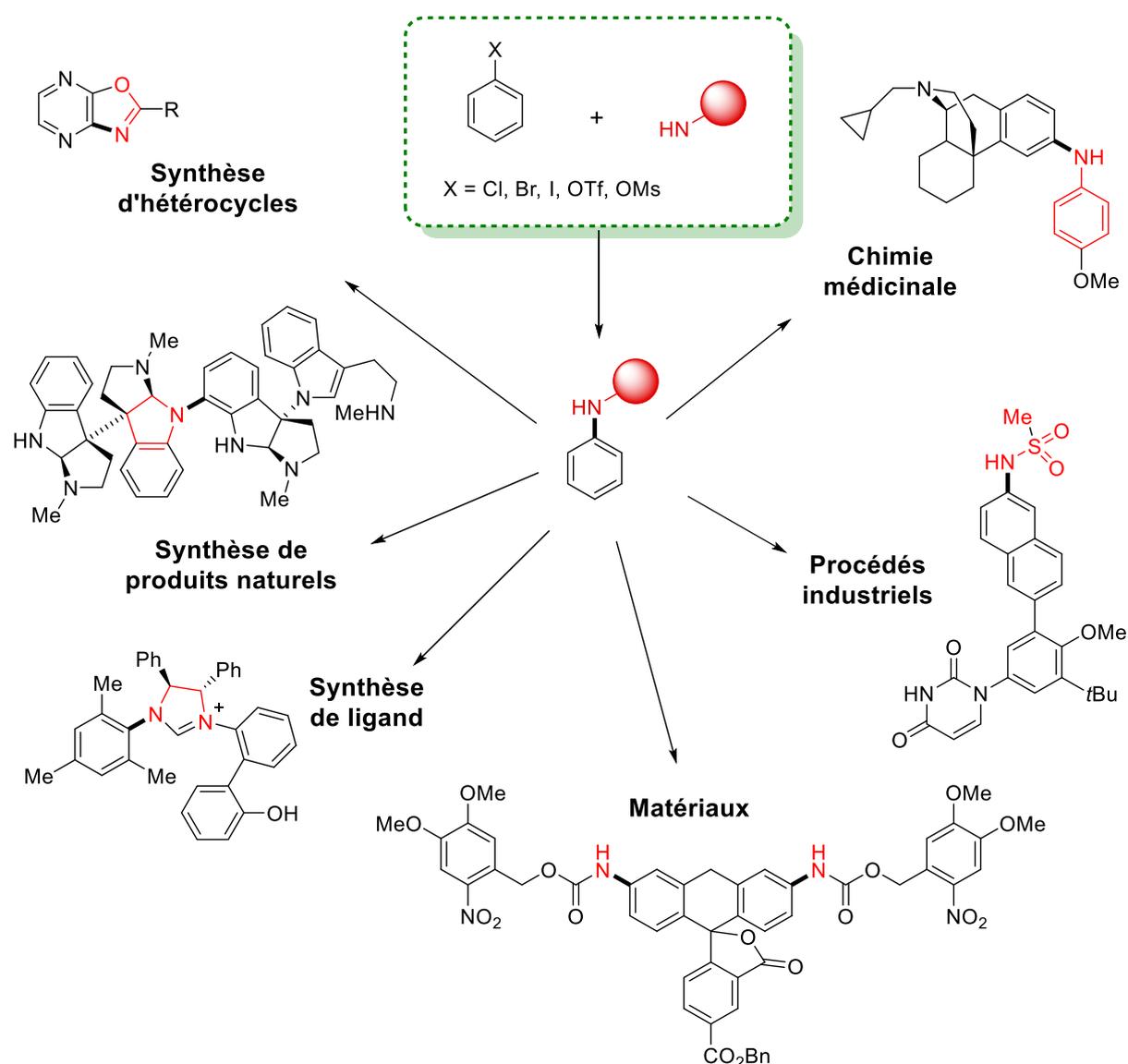


Schéma 7 – Principaux domaines d'application de la formation de liaison C(sp²)-N. D'après Buchwald et coll.¹

Historiquement, la formation de liaison C(sp²)-N catalysée par un métal fut introduite par Ullmann en 1903.² Initialement, la réaction d'Ullmann permettait la formation de liaison C-C entre deux aryles en présence de cuivre.³ Cette réaction de condensation fut développée pour permettre la formation de liaison C(aryle)-N par réaction d'un aryle halogéné avec une aniline (Schéma 8). En 1906, Goldberg, inspiré des travaux d'Ullmann, met au point la formation d'une liaison C(aryle)-N entre un amide et un aryle halogéné (Schéma 8).⁴ Traditionnellement, ces réactions nécessitent de hautes températures (200°C) sur une longue durée, des solvants organiques polaires avec une température d'ébullition élevée tels que la *N*-méthylpyrrolidone, le nitrobenzène ou le diméthylformamide, ainsi qu'une quantité stœchiométrique de cuivre.

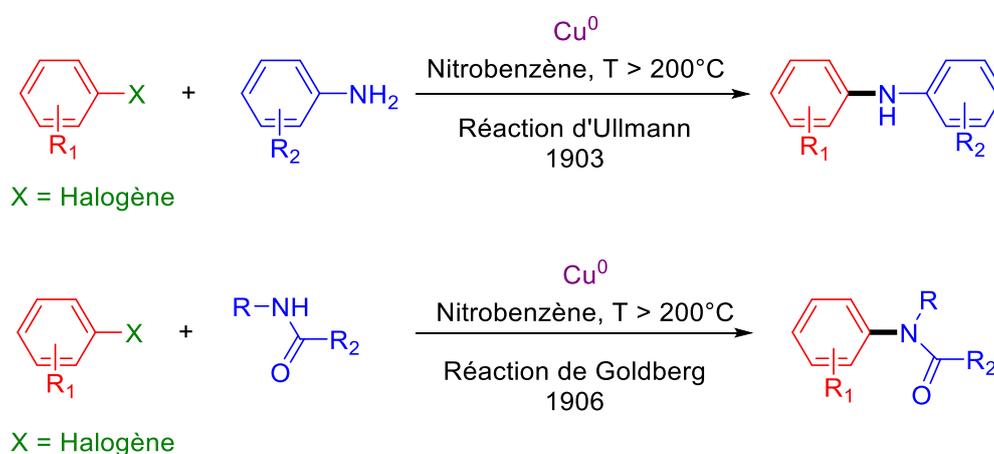


Schéma 8 – Réactions d'Ullmann (1903) et Goldberg (1906).

Depuis sa découverte, les conditions de réaction pour former une liaison C(sp²)-N catalysée par le cuivre ont été nettement améliorées : diminution de la quantité catalyseur, de la température, du temps de réaction permettant ainsi l'élargissement du champ d'application de la réaction.⁵ Ces améliorations passent principalement par le choix de la source de cuivre et des ligands employés. L'utilisation de source de cuivre(I) comme CuI s'est montré très efficace en comparaison de celles de cuivre(II) comme Cu(OAc)₂, CuCl₂ ou Cu(OMe)₂. Parmi les ligands, les composés bidentates azotés ont montré les meilleurs résultats. Cependant, les publications récentes sur cette réaction indiquent qu'il est encore nécessaire d'utiliser de hautes températures (souvent au-dessus de 80 °C) et/ou temps longs (Schéma 9).^{6,7}

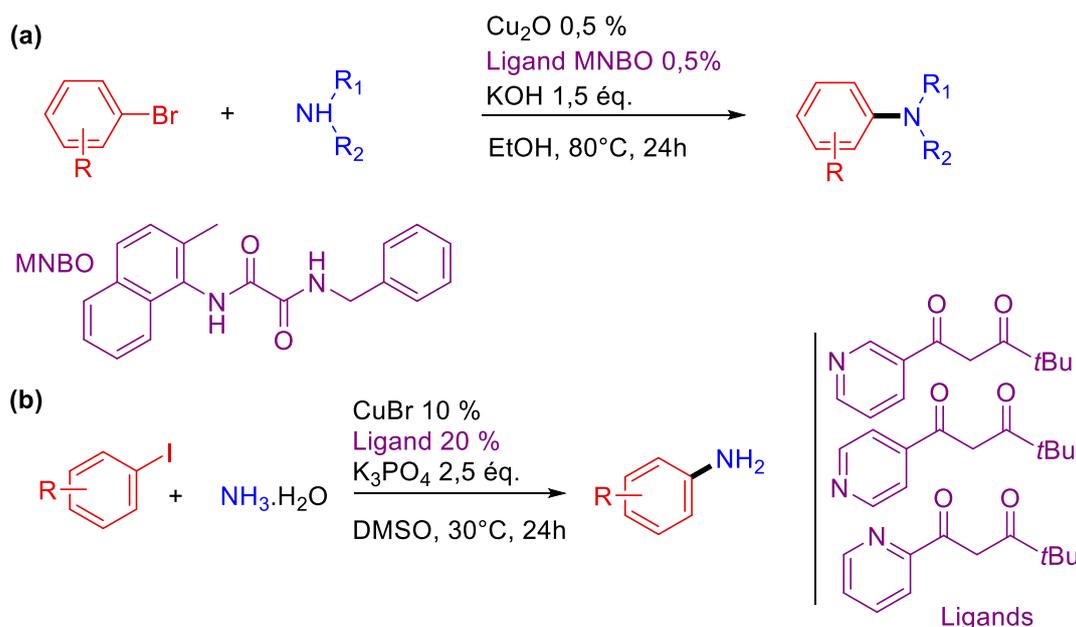


Schéma 9 – Formation de liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-N}$ catalysée par le cuivre proposée par Ma et coll. en 2017⁶ (a) et par Taillefer et coll. en 2019 (b)⁸.

Bien que le cuivre fût le premier métal utilisé, les conditions associées à son emploi (hautes températures, solvants organiques, temps de réaction long) ont poussé les chimistes à trouver des solutions alternatives. Ainsi, ces trois dernières décennies, de nouvelles stratégies ont vu le jour pour former des liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-N}$ et plus généralement des liaisons C-N .^{9,10}

Parmi toutes les méthodes existantes, celles utilisant le palladium font parties des plus efficaces. Ainsi, l'amélioration des synthèses impliquant cet élément est un sujet de recherche très actif, avec pour objectif la réduction de la quantité de catalyseur utilisée et l'amélioration de son efficacité dans des conditions plus douces¹¹ ainsi que son recyclage¹².

Ce chapitre ayant pour but de présenter et d'étudier la formation de liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-N}$ par catalyse au palladium, nous nous focaliserons exclusivement sur l'utilisation de cet élément pour la suite.

Au cours des 30 dernières années, le palladium est devenu un élément indispensable en chimie organique, si bien que Negishi, Suzuki et Heck furent récompensés par le prix Nobel de Chimie en 2010 pour leurs travaux sur le développement des réactions palladocatalysées. Initialement utilisée pour la formation de liaisons C-C , la catalyse au palladium s'est également montrée efficace pour la création de liaisons C-N . Ainsi, l'amination palladocatalysée des halogénures d'aryles, vinyles et hétéroaryles est devenue au cours des 25 dernières années un

outil précieux de synthèse. La formation de liaisons C-N via ce couplage s'inscrit dans de nombreux domaines : chimie fine, matériaux, chimie pharmaceutique.¹

L'emploi de complexes de palladium comme catalyseur pour la formation de liaisons C(sp²)-N fut introduit en 1983 par Toshihiko Migita et son équipe, qui ont décrit le couplage du bromobenzène avec un aminostannane en présence du complexe PdCl₂(P(*o*-tol)₃)₂ (Schéma 10).¹³

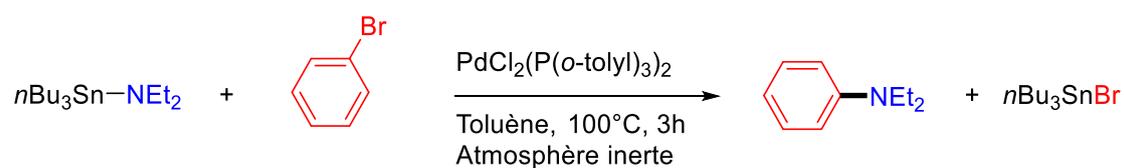


Schéma 10 – Formation de liaison C-N palladocatalysée, reportée par Migita en 1983.¹³

Les limites associées à la fois à la faible gamme de substrats accessibles pour ce couplage, et l'utilisation de dérivés de l'étain toxiques, ont été résolues plus tard par Stephen L. Buchwald et John F. Hartwig. Ils se sont notamment inspirés des couplages croisés classiques dont la réaction de Stille, qui met également en jeu un organostannane. Le principe général d'un couplage croisé palladocatalysé peut être résumé en trois étapes : l'addition oxydante, la transmétallation et l'élimination réductrice représentées Schéma 11.

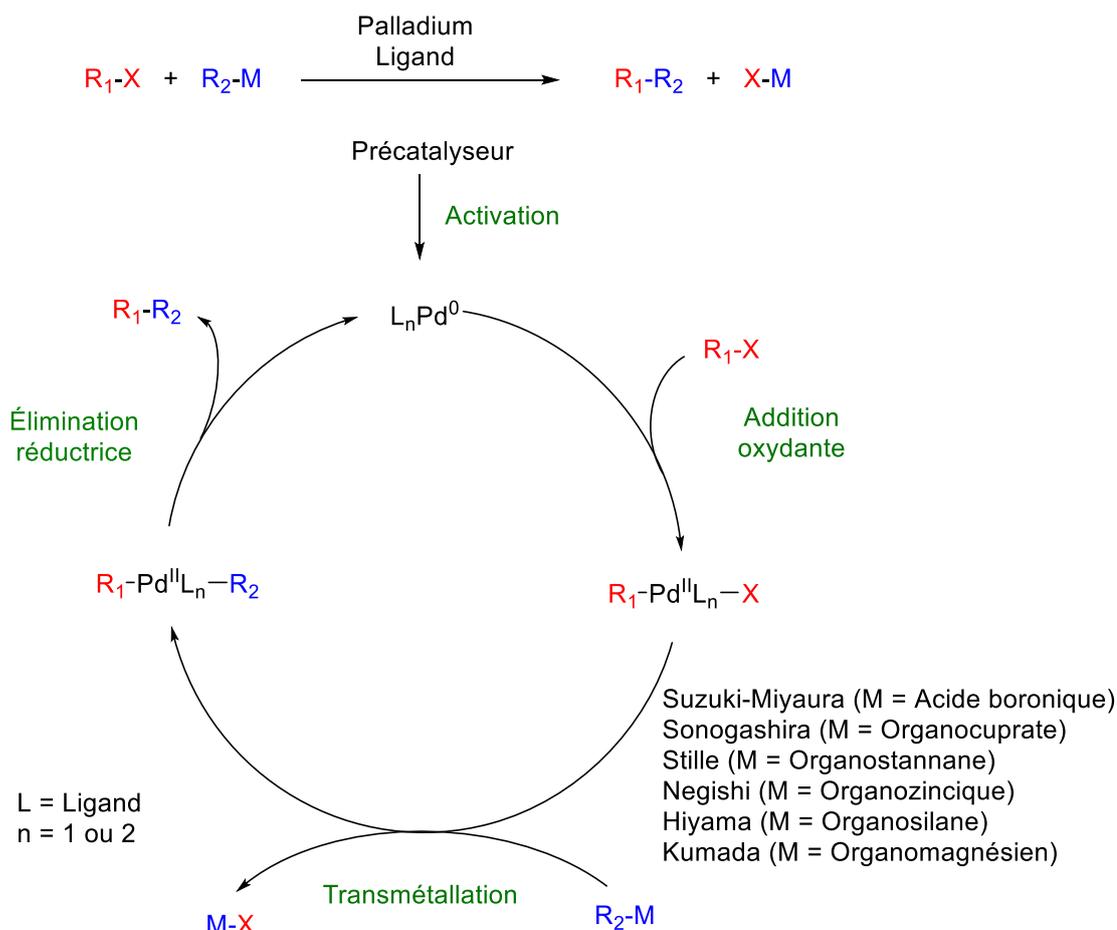


Schéma 11 – Principe général d'une réaction de couplage croisé palladocatalysé.

En 1994, Buchwald propose un protocole amélioré du couplage des aryles bromés avec les aminostannanes proposé par Migita : en générant l'aminostannane *in situ* à partir d'un aminostannane commercial $n\text{Bu}_3\text{SnNEt}_2$. Ce dernier permet l'élargissement de la gamme de substrats possibles à coupler (Schéma 12).¹⁴

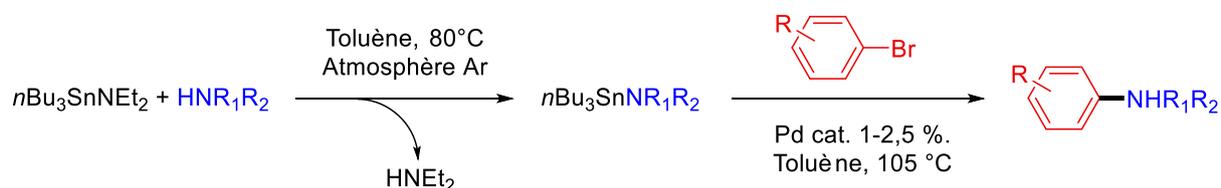


Schéma 12 – Couplage des aminostannanes proposé par Buchwald et coll. en 1994.¹⁴

La même année, Hartwig et coll. ont décrit une étude mécanistique de la réaction de Migita, en identifiant des intermédiaires réactionnels par RMN ^{31}P et en parvenant à les cristalliser pour

en déterminer la structure.¹⁵ En complément, des études cinétiques menées par RMN ¹H et ³¹P leur ont permis de proposer un mécanisme similaire à celui de la réaction de Stille (Schéma 11) :

- Il y a une étape de transmétallation, mettant en jeu l'organostannane, qui permet à l'amine de se lier au palladium. Il en résulte un complexe tricoordiné (Schéma 13)
- S'en suit une élimination réductrice, permettant la formation de la liaison C(sp²)-N.¹⁶

Ils en déduisent alors qu'il serait possible de réaliser l'amination en l'absence d'étain, en remplaçant l'aminostannane par une amine accompagnée d'une base, permettant de former le complexe tricoordiné identifié, dernier intermédiaire avant l'élimination réductrice.

En 1995, Buchwald et Hartwig présentent, indépendamment, la réaction de couplage en l'absence d'étain : en remplaçant l'aminostannane par une amine, en présence d'une base, la réaction est rapide et donne de bons rendements (Schéma 13).^{17,18} Les efforts menés ensuite par Buchwald et Hartwig pour améliorer cette réaction de couplage et mieux comprendre son mécanisme ont valu à cette réaction de porter leurs noms : **l'amination de Buchwald-Hartwig**.

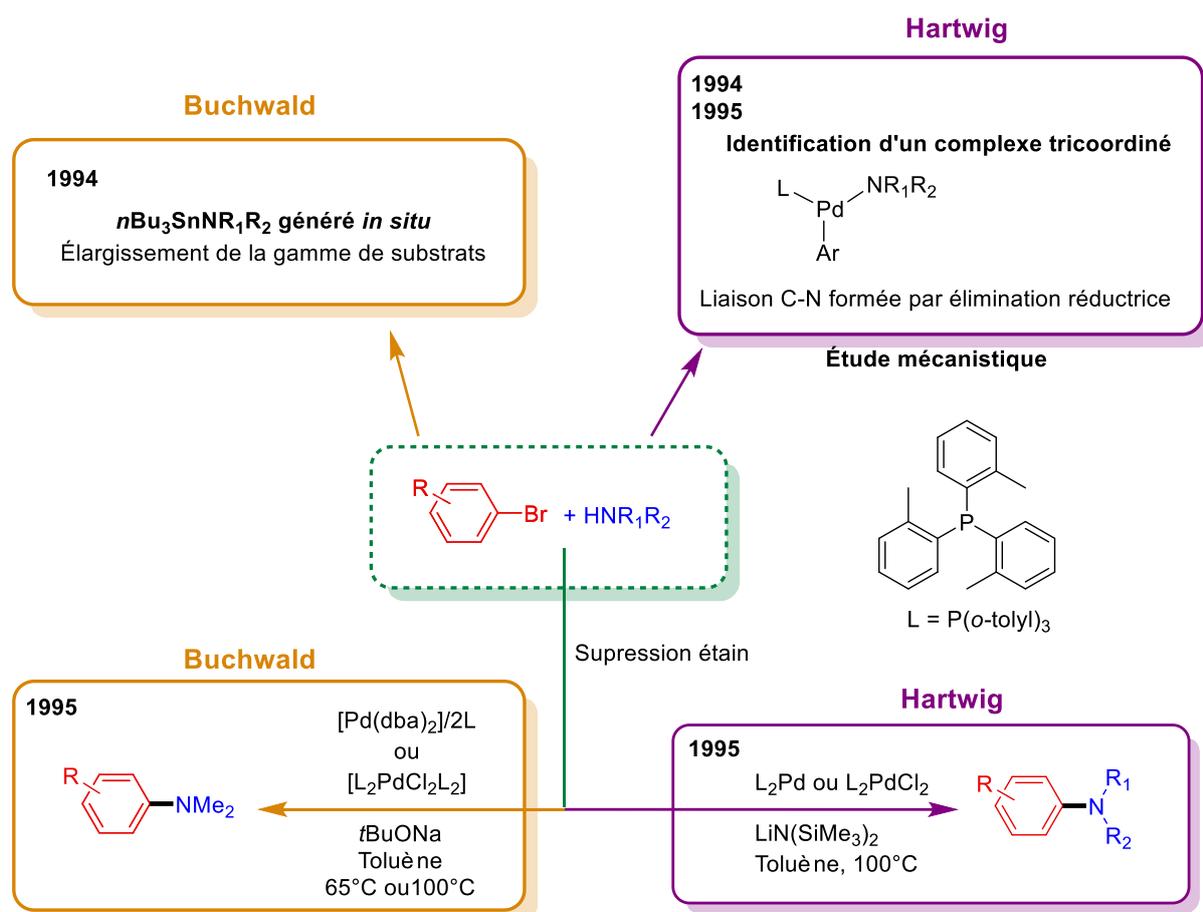
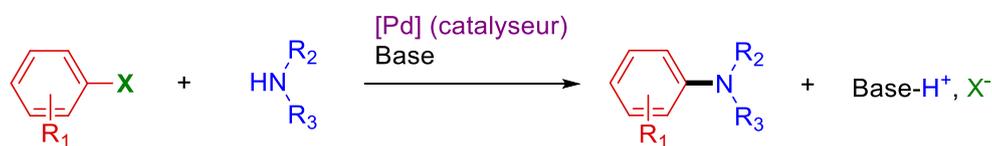


Schéma 13 – Contributions respectives de Buchwald et Hartwig menant au développement de la réaction d'amination sans étain.

L'amination de Buchwald-Hartwig, dont l'équation bilan est présentée Schéma 14, permet aujourd'hui la formation de liaisons C(sp²)-N entre une grande variété de composés azotés avec des aryles halogénés, hétéroaryles halogénés, vinyles halogénés, ainsi que des sulfonates d'aryles.



R₁, R₂, R₃ = Alkyle, Aryle, H
 X = Cl, Br, I, dérivés sulfonates

Dérivés sulfonates

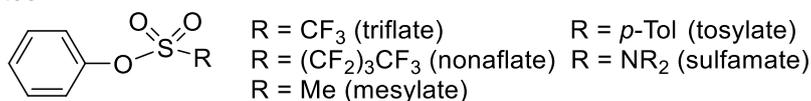


Schéma 14 – Équation bilan générale de l'amination de Buchwald-Hartwig.

Le développement des réactions palladocatalysées initié dans les années 1970 s'est poursuivi rapidement, et les études mécanistiques dans le domaine ont alors permis une meilleure compréhension de ces réactions.¹⁹ Sur la base de ces réactions et suite à leurs études respectives, Buchwald et Hartwig proposent en 1995 le mécanisme général de l'amination de Buchwald-Hartwig présenté Schéma 15.

Il met en jeu quatre étapes clés : l'addition oxydante, l'échange de ligands, la déprotonation de l'amine et enfin l'élimination réductrice.

- **L'addition oxydante**, première étape du cycle, fait intervenir un complexe de palladium au degré d'oxydation 0 en tant que **nucléophile**, et un composé organique Ar-X jouant le rôle de **l'électrophile**, mettant en jeu une liaison entre un carbone et un nucléofuge (X = halogène, sulfonate). Elle forme l'intermédiaire [Ar-Pd^{II}(L)_n-X] dans lequel le palladium est passé du degré d'oxydation 0 à +II.
- La seconde étape fait intervenir l'amine, second partenaire du couplage, qui se lie au complexe sans en changer le degré d'oxydation. L'amine s'échange alors avec un des ligands du complexe, généralement l'halogénure.

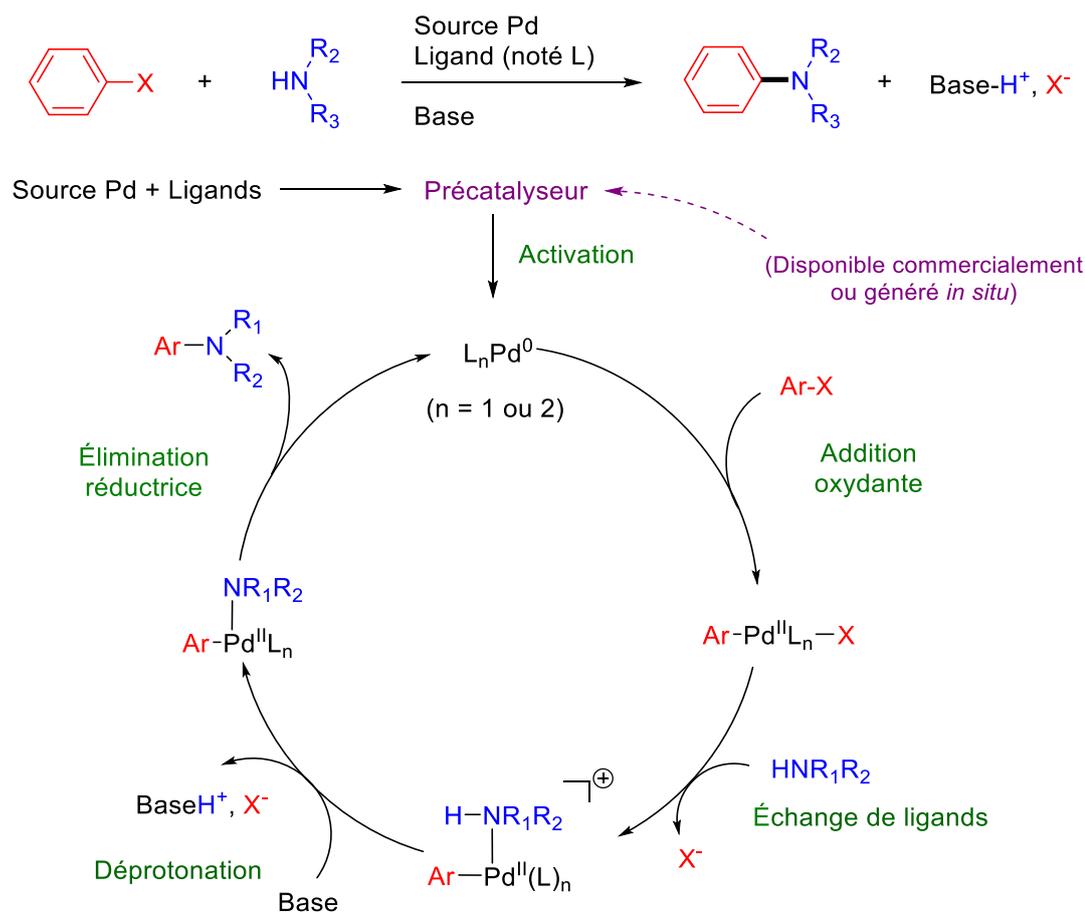


Schéma 15 – Cycle catalytique général de la réaction de Buchwald-Hartwig

- Dans la troisième étape, la base déprotone l'amine. Il en résulte le complexe de palladium(II) $[(Ar)Pd(L)_n(NR_1R_2)]$ (pour $n = 1$) identifié par Hartwig et son équipe en 1995 (Schéma 13).
- L'aryle et l'amine vont alors se lier de façon covalente à travers l'étape finale du cycle catalytique que l'on appelle **élimination réductrice**. Cette dernière étape forme le produit de couplage $Ar-NR_1R_2$ et fait passer le palladium du degré d'oxydation +II au degré d'oxydation 0, régénérant l'espèce catalytique Pd^0L_n .
- Enfin, il est à noter que le catalyseur noté Pd^0L_n est en général généré *in situ* à partir d'un précatalyseur, dans une étape que l'on nomme **activation**. Ce précatalyseur est soit disponible commercialement, soit généré *in situ* à partir d'une source de palladium et de ligands.

Bien qu'aujourd'hui on dispose de nombreux outils pour réaliser l'amination de Buchwald-Hartwig sur une large gamme de substrats, il n'existe pas de conditions générales {catalyseur + base + solvant} permettant de réaliser le couplage croisé de n'importe quel substrat : de nombreux paramètres entrant en jeu.

Par exemple, la variété des propriétés des amines pose problème : un azote nucléophile peut se lier au complexe de palladium et éventuellement l'inhiber, alors qu'à l'inverse, un azote peu nucléophile se liera plus difficilement au complexe, ralentissant l'étape d'échange de ligands.

La nécessité d'utiliser une base amène également des contraintes : faut-il utiliser une base forte ou faible ? La nature de la base influence la vitesse de l'étape de déprotonation : une base forte accélèrera cette étape, à condition que les substrats utilisés possèdent des groupes fonctionnels compatibles avec une telle base.

L'ensemble des facteurs influençant le résultat d'une amination palladocatalysée est résumé dans le Schéma 16. Pour la suite, nous discuterons de l'influence des différentes espèces intervenant dans la réaction, avec pour objectif de comprendre les outils développés par les chimistes pour coupler efficacement deux substrats en fonction de leurs propriétés.

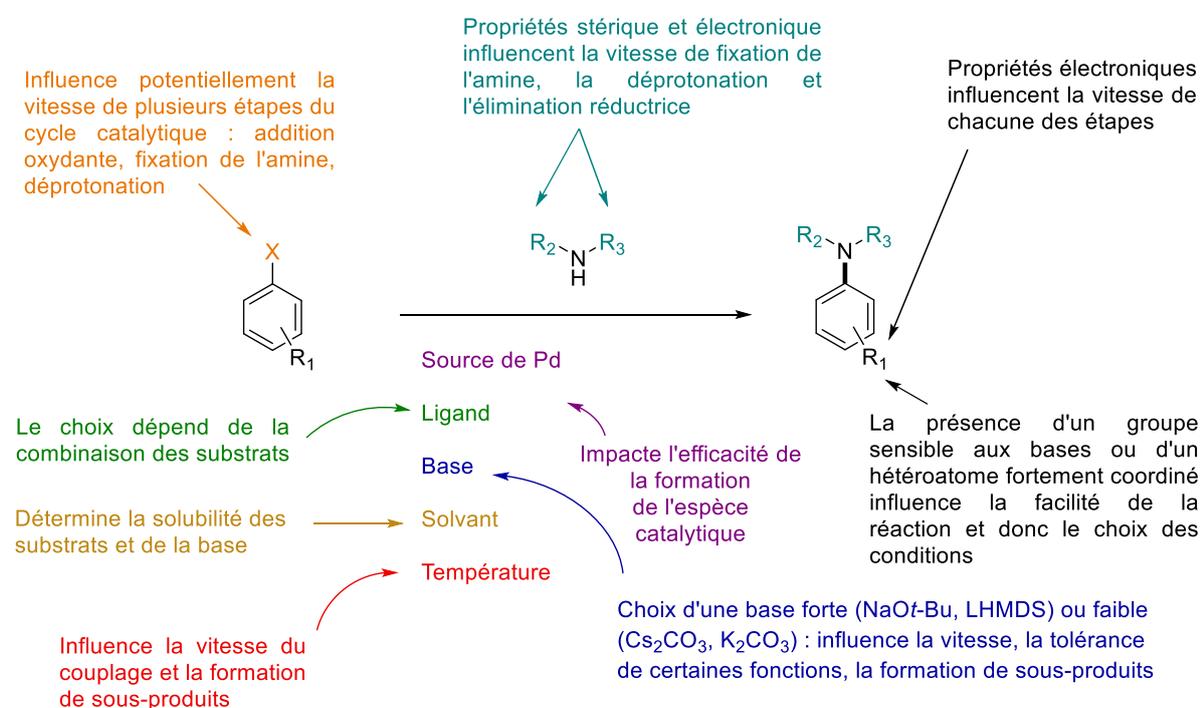


Schéma 16 – Facteurs influençant le résultat d'une amination catalysée au palladium. D'après Hartwig et coll.²⁰

1.2 – Pré-catalyseurs de palladium et mécanisme d'activation

Dans le but d'être performants, les catalyseurs développés pour les réactions palladocatalysées doivent être très réactifs. Néanmoins cette haute réactivité s'accompagne d'un problème vis-à-vis du dioxygène de l'air : les complexes de palladium(0) peuvent réagir avec O₂ pour former un complexe appelé palladium-peroxo (Schéma 17). Cette espèce est stable et généralement non catalytiquement active, sa formation n'est donc pas souhaitée.

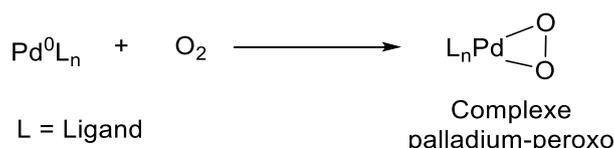


Schéma 17 – Formation d'un complexe palladium-peroxo.

Par conséquent, le catalyseur est généralement généré *in situ* à partir d'un **pré-catalyseur**. Pour une optimisation de la réaction, ce dernier doit générer **facilement** et de façon rapide l'espèce catalytique. Les chimistes ont donc développé au cours des 25 dernières années une grande variété de ligands et de complexes de palladium essayant de répondre à ces critères. Nous discuterons de ces développements dans la suite de cette section.

1.2.1 - Les pré-catalyseurs de palladium(0)

Les pré-catalyseurs de palladium(0) ont l'avantage d'être déjà au degré d'oxydation désiré, ne nécessitant pas de réduction au préalable. Cependant leur grande réactivité nécessite généralement des conditions de stockage et d'utilisation contraignantes : basse température, atmosphère inerte. De ce fait, seuls quelques pré-catalyseurs de palladium(0) ont pu être commercialisés.²¹

Historiquement, le complexe tétrakis(triphénylphosphine)palladium Pd⁰(PPh₃)₄ fut souvent utilisé dans les réactions palladocatalysées car disponible commercialement et stable à basse température (-20°C).^{22,23} Cependant, il a vite montré ses limites car il n'est pas efficace pour le couplage des dérivés chlorés. Les chimistes se sont alors tournés vers une autre source de palladium(0) : le Pd(dba)₂ ou sa forme dimérique Pd₂(dba)₃ (dba = *trans,trans*-dibenzylidène acetone) (Schéma 18). Ce complexe de palladium(0) présente l'avantage d'être une poudre stable à l'air libre, soluble en milieu organique, pouvant fournir un complexe [Pd⁰(L)(dba)] en présence de ligands.

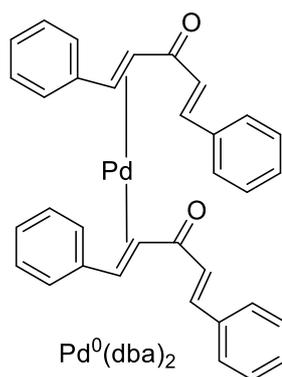


Schéma 18 – Représentation du complexe Pd(dba)₂

Au début des années 1990, Amatore et Jutand ont étudié le caractère non innocent du ligand dba dans l'addition oxydante, en comparant la réactivité du système Pd⁰(dba)₂ + nPPh₃ avec celle du pré-catalyseur Pd⁰(PPh₃)₄.²⁴ Leurs études par RMN ³¹P et voltamétrie cyclique montrent qu'en solution, le complexe Pd⁰(dba)₂ perd un ligand dba, puis après ajout de 2 équivalents de triphénylphosphine, seul le complexe Pd⁰(dba)(PPh₃)₂ est observé (Schéma 19). Ce dernier réalise l'addition oxydante après ajout d'aryle iodé.

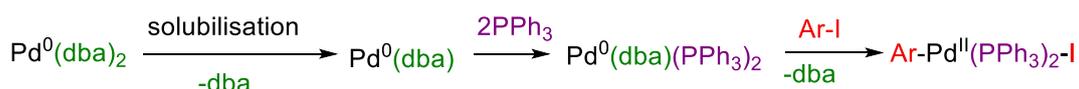


Schéma 19 – Mécanisme d'addition oxydante d'un aryle iodé à partir du Pd(dba)₂ et deux équivalents de PPh₃.²⁴

Ils observent par la suite que l'ajout de deux équivalents supplémentaires de triphénylphosphine permet de former le complexe Pd⁰(PPh₃)₃ ainsi que l'espèce avec laquelle il est en équilibre : le complexe Pd⁰(PPh₃)₂ réalisant l'addition oxydante (Schéma 20).

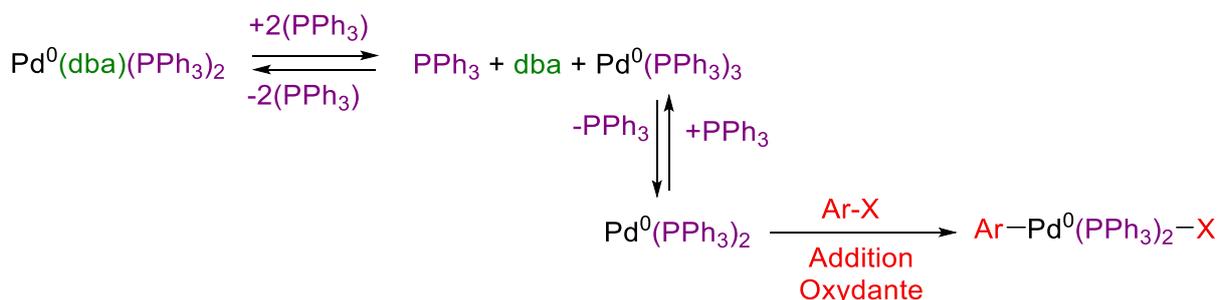


Schéma 20 – Formation du complexe Pd(PPh₃)₂ à partir du complexe Pd(dba)(PPh₃)₂

Cette étude montre qu'à partir de Pd⁰(dba)₂, deux équivalents de phosphines (noté L) permettent de former le complexe [Pd⁰(dba)(L)₂] réalisant l'addition oxydante, et qu'en présence de quatre équivalents de phosphines l'espèce catalytiquement active qui réalise l'addition oxydante est la même que lorsque l'on utilise Pd⁰L₄. Par conséquent, la génération *in*

situ du pré-catalyseur à partir du $\text{Pd}^0(\text{dba})_2$ est une très bonne alternative à l'utilisation de pré-catalyseurs de palladium(0) synthétisés au préalable. Néanmoins, ce système n'est pas idéal à cause de la compétition entre la forme active du complexe de palladium et la forme complexée par le dba. Des études ultérieures ont montré l'implication des alcènes en tant que ligand du palladium, pouvant inhiber les réactions de couplages croisés en interagissant avec les intermédiaires du cycle catalytique (Schéma 21).²⁵

Bien qu'aujourd'hui le $\text{Pd}^0(\text{dba})_2$ reste utilisé dans les réactions de couplages croisés,^{21,26} des alternatives à son utilisation ont été développées, et plus particulièrement des pré-catalyseurs de palladium(II).

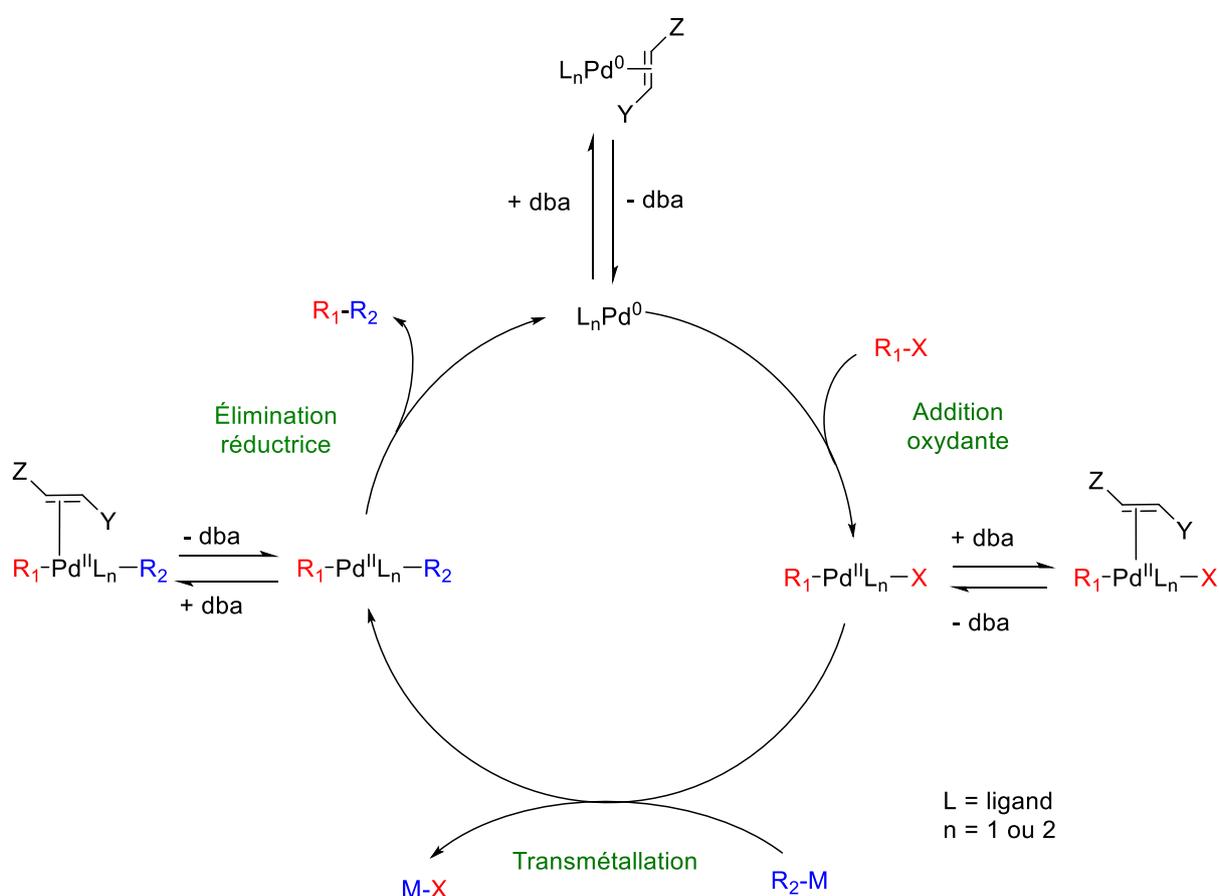
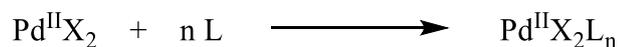


Schéma 21 – Effet d'un alcène dans le cycle catalytique général d'une réaction de couplage croisé. D'après Fairlamb et coll.²⁵

1.2.2 - Les pré-catalyseurs de palladium(II)

Les sources de palladium(II) sont les plus utilisées car plus stables à l'air libre comparées au palladium(0). Parmi celles-ci on trouve des sels de palladium tels que $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou PdCl_2 , ou bien des complexes possédant déjà un ligand comme $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Dans le cas

d'une source sans ligand, le précatalyseur est habituellement généré *in situ* en mettant en présence le sel de palladium et le ligand de la réaction (Schéma 22).



L = ligand

X = OAc, Cl ...

Schéma 22 – Formation d'un précatalyseur *in situ* à partir d'un sel de Pd(II) et de ligands.

Afin d'initier le cycle catalytique, la réduction du Pd^{II} en Pd⁰ est nécessaire. De nombreuses voies de réduction existent, dépendant des conditions du milieu. Bien que toutes ces voies ne soient pas parfaitement connues, certaines ont pu être démontrées (Schéma 22). Le Pd⁰ peut être généré :

- À partir du substrat organométallique participant au couplage, où deux équivalents R-M effectuent une transmétallation, générant le complexe Pd^{II}L_nR₂ puis par élimination réductrice l'espèce R-R et le complexe Pd⁰ (Schéma 23 Voie A).
- En présence d'une base, par β-H élimination à partir d'un amidure ou d'un alcoolate lié au complexe de Pd^{II} (Schéma 23 Voie B).
- Par oxydation d'une phosphine lorsque Pd(OAc)₂²⁷ ou PdCl₂²⁸ sont utilisés (Schéma 23 Voie C et Voie D).

Une grande partie des phosphines actives enrichies électroniquement sont sensibles à l'air, et dans certains cas pyrophoriques (par exemple P(*t*-Bu₃)), pouvant entraîner des complications lors du passage à grande échelle des réactions de couplage.¹⁹ L'utilisation de précatalyseurs commerciaux, ne nécessitant pas une formation *in situ* présente alors une alternative pratique à l'utilisation des sources de palladium comme Pd(OAc)₂ ou PdCl₂.

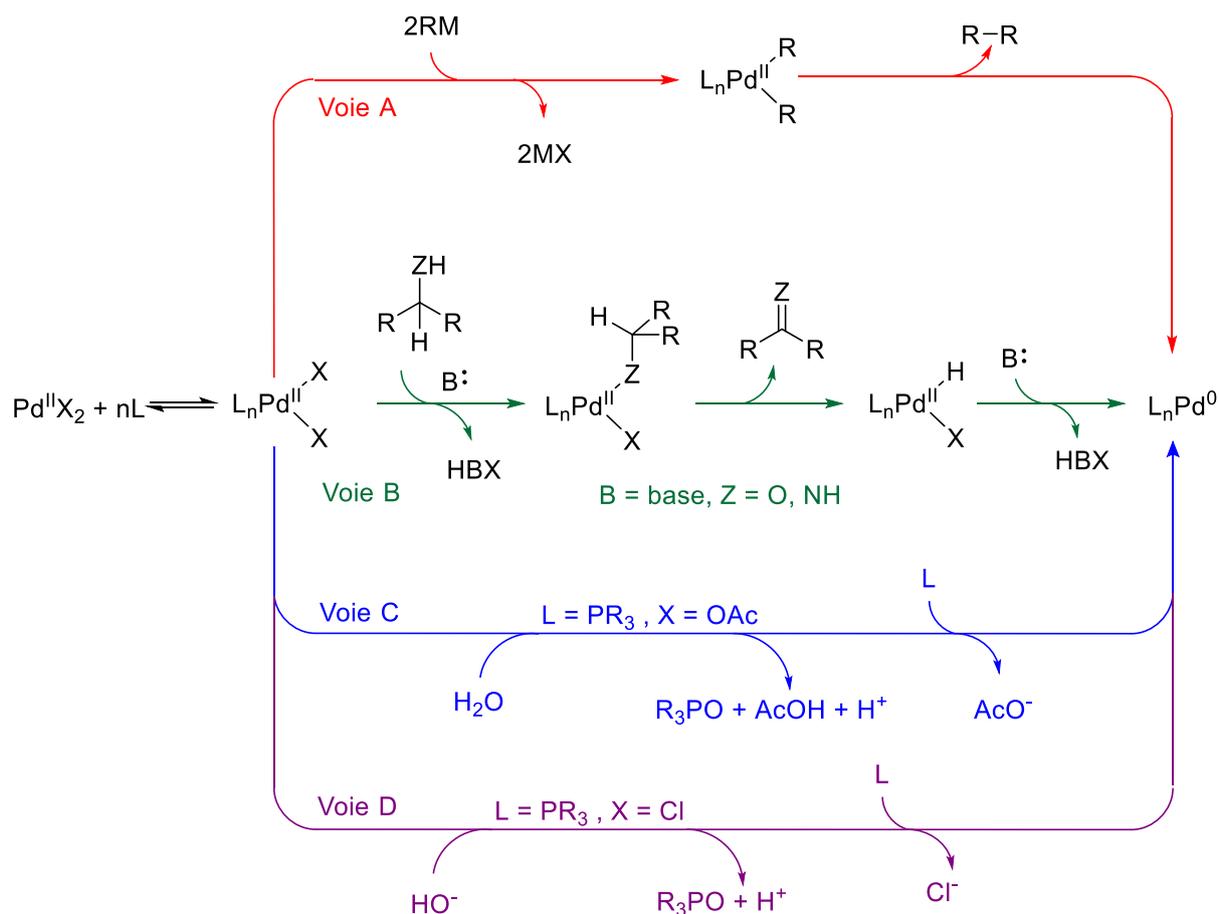


Schéma 23 – Schéma mécanistique général de la réduction d'un précatalyseur de Pd^{II}. D'après Shaughnessy.²¹

Dans le but d'améliorer les réactions de couplage, différentes familles de précatalyseurs de Pd^{II} ont été développées ces 25 dernières années, avec pour objectif d'obtenir des précatalyseurs permettant de générer rapidement le complexe Pd⁰ dans les conditions de la réaction.²¹ Parmi ces différentes familles, on trouve commercialement les complexes dimériques de la forme [LPdX₂]₂, les complexes [(η³-allyl)Pd(L)X] ou encore les palladacycliques (Schéma 24)

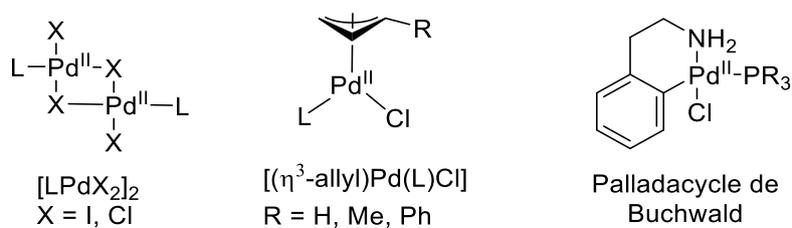


Schéma 24 – Exemples de précatalyseurs de palladium(II)

Étant donné que les travaux de ce chapitre se focalisent sur un pré-catalyseur de type $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}^{\text{II}}(\text{L})\text{X}]$ comportant un ligand phosphine,^b nous ne nous intéresserons ici qu'au mécanisme d'activation de ces pré-catalyseurs de type π -allyl et plus particulièrement dans les conditions de Buchwald-Hartwig. Certains de ces pré-catalyseurs sont disponibles commercialement, mais ils peuvent être générés à partir d'une source dimérique de palladium(II) $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ et du ligand souhaité (Schéma 25).

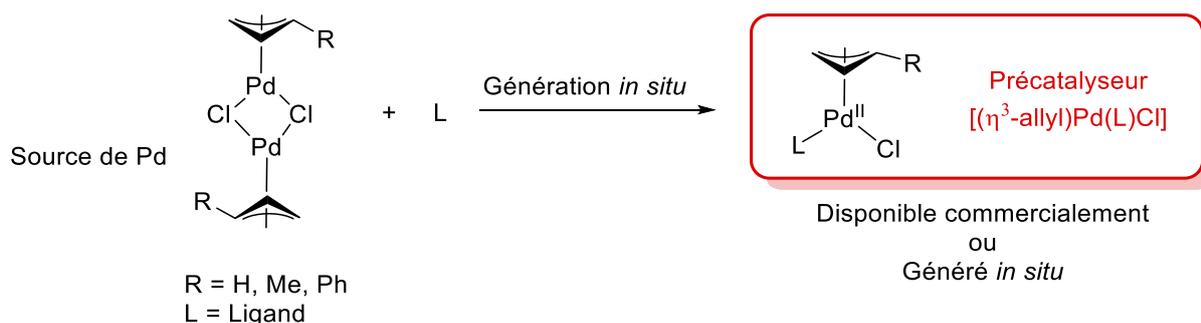


Schéma 25 – Pré-catalyseur de la famille $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}^{\text{II}}(\text{L})\text{X}]$

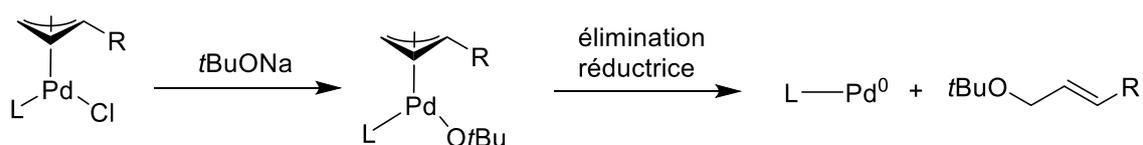
Plusieurs mécanismes ont été proposés pour la formation d'un palladium(0) à partir d'un complexe $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}^{\text{II}}(\text{L})\text{X}]$. Les mécanismes possibles dans les conditions de l'amination^c sont résumés Schéma 26 :

- Une élimination réductrice C-O, dans laquelle la base se fixe sur le palladium puis génère le Pd^0 par la formation d'une liaison C-O
- Une élimination réductrice C-H, où après fixation de la base, un transfert d'hydrure a lieu, soit sur l'allyle, générant l'alcène correspondant et une cétone, soit sur le palladium, générant dans un premier temps une cétone puis par élimination réductrice le Pd^0 .

^b Les pré-catalyseurs de type $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}^{\text{II}}(\text{L})\text{X}]$ ont été développés avec des ligands phosphines mais également des ligands carbènes NHC. D'autres familles de pré-catalyseurs comprenant un carbène existent. Une des familles les plus connues est PEPPSI (pyridine enhanced precatalyst preparation, stabilization and initiation), développée par le groupe d'Organ. Les ligands NHC sont un peu plus détaillés dans la section suivante.

^c Dans les conditions de Suzuki-Miyaura, il existe un mécanisme impliquant l'acide phényl boronique.

Élimination réductrice C-O



Élimination réductrice C-H

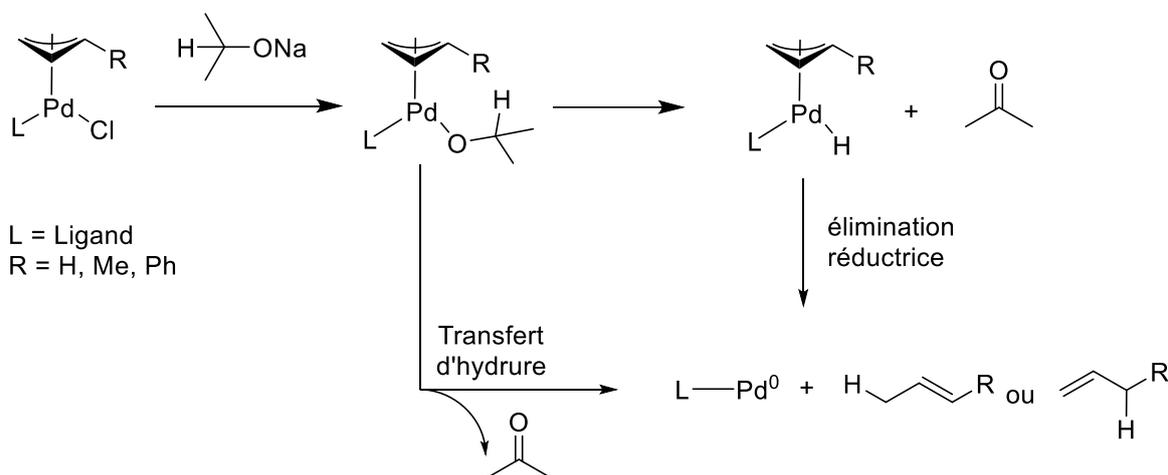


Schéma 26 – Mécanismes de réduction possibles d'un précatalyseur $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}^{\text{II}}(\text{L})\text{X}]$ dans les conditions de la réaction de Buchwald-Hartwig.²¹

Les problématiques abordées dans cette section sont résumées Schéma 27. Il est important de noter que le coût du précatalyseur dépend principalement de deux paramètres : le prix du palladium et le prix de la phosphine.

- Certaines phosphines complexes peuvent avoir un coût avoisinant 300 - 400€ le gramme (la *t*BuBrettPhos est vendu 374€ le gramme chez SigmaAldrich par exemple)
- Le prix de la source de palladium dépend directement du cours du palladium. Ces dernières années, le cours du palladium métallique a flambé, passant de 15€ le gramme début janvier 2016 à plus de 60€ début 2021.^d

^d Cette augmentation du prix est liée à la diminution des réserves mondiales et fait suite aux révélations des fraudes sur les moteurs diesel de Volkswagen fin 2015. Après la divulgation de ces fraudes, la construction des voitures à essence (utilisant un pot catalytique avec du palladium) a augmenté, au détriment des moteurs diesel (pot catalytique en platine), expliquant l'augmentation du cours du palladium.

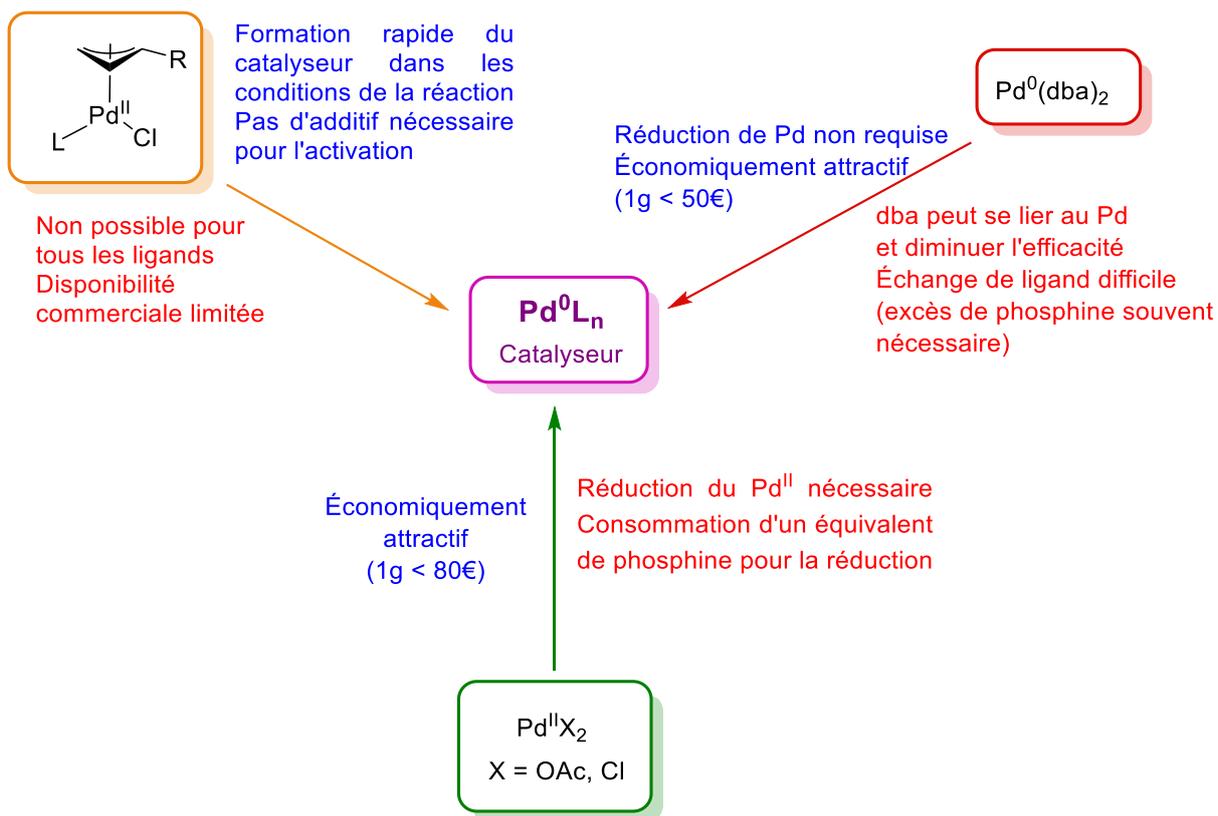


Schéma 27 – Paramètres à prendre en compte pour le choix du précatalyseur de l'amination de Buchwald-Hartwig.

1.3 – Les ligands

Le paramètre le plus important pour réussir une réaction de couplage croisé est le choix du ligand. Ses propriétés influencent chaque étape du cycle catalytique de l'amination, et plus particulièrement l'addition oxydante et l'élimination réductrice.

On peut distinguer deux classes de ligands, présentées Schéma 28 :

- les **phosphines** parmi lesquelles on trouve les triarylphosphines, les biphosphines et les monophosphines dialkylbiaryles fortement encombrées
- les carbènes *N*-hétérocycliques (notés **NHC**)

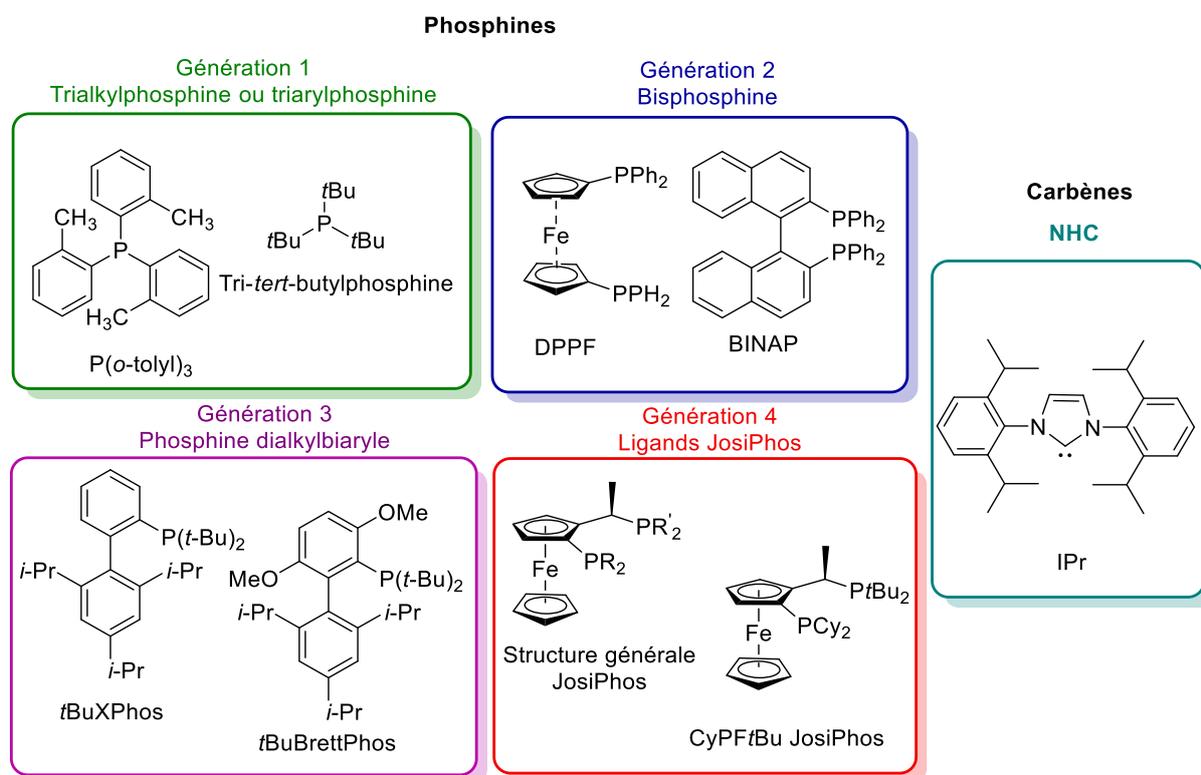


Schéma 28 – Représentation de différents ligands carbène *N*-hétérocyclique et phosphines (divisées en 4 générations).

Connus depuis les années 1960, les carbènes *N*-hétérocycliques ont suscité un grand intérêt à partir de 1991, année où Arduengo réussit à isoler le premier NHC libre et stable à température ambiante.²⁹ Ces ligands sont des carbènes singulets, nucléophiles et stabilisés de manière stérique et électronique par les groupes substituant les deux azotes (Schéma 28). Ils possèdent un fort caractère **σ -donneur**, mais très peu **π -accepteur**, favorisant l'addition oxydante des substrats difficiles. Il est facile de moduler des groupements encombrés stériquement favorisant également l'élimination réductrice. La liaison métal-ligand des NHC

est généralement plus forte que celle des phosphines, améliorant la longévité du catalyseur. Bien que moins employés que les phosphines, les NHC se sont révélés être d'excellents ligands pour l'amination de Buchwald-Hartwig, permettant par exemple le couplage de dérivés chlorés à température ambiante (Schéma 30).³⁰

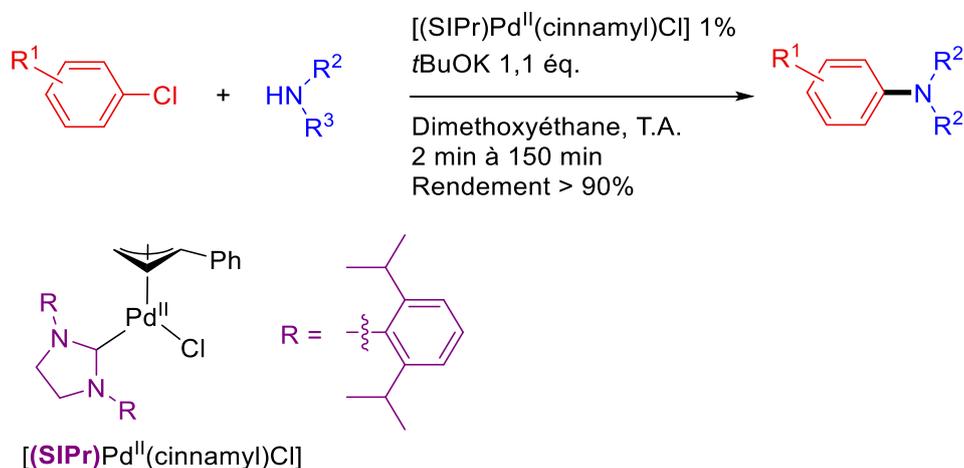


Schéma 29 – Amination de dérivés chlorés avec un ligand NHC. D'après Nolan et coll.³⁰

Les phosphines constituent la classe de ligands classiquement utilisée dans les réactions d'amination. Leur caractère **σ -donneur** favorise l'addition oxydante et leur caractère **π -accepteur** l'élimination réductrice. Les propriétés d'une phosphine peuvent être modulées grâce à un enrichissement électronique (augmente le caractère σ -donneur) et une augmentation de l'encombrement stérique (favorise l'élimination réductrice). Sur la base de ces critères, une grande variété de phosphines a été développée, permettant de moduler la réactivité du métal et la sélectivité de la réaction.

C'est avec l'utilisation des ligands phosphine encombrés et enrichis électroniquement tels que $P(t-Bu)_3$, $P(o-Tol)_3$ ou $P(t-Bu)_2R$ ($R =$ alkyle) que le couplage de substrats réputés difficiles comme les dérivés chlorés est devenu possible. Le ligand tri-*o*-tolylphosphine utilisé par Migita en 1983 ne permettant pas de coupler efficacement les amines primaires à cause d'une compétition entre la β -élimination d'un hydrogène et l'élimination réductrice (Schéma 30), d'autres générations de phosphines ont vu le jour pour l'amination de Buchwald-Hartwig et plus généralement les réactions palladocatalysées.³¹

On peut distinguer aujourd'hui quatre générations de phosphines³¹ représentées Schéma 28 : les triarylphosphines, les bisphosphines, les dialkylbiaryles et enfin ce que Hartwig présente comme la 4^{ème} génération³², les alkyles bisphosphines encombrées.

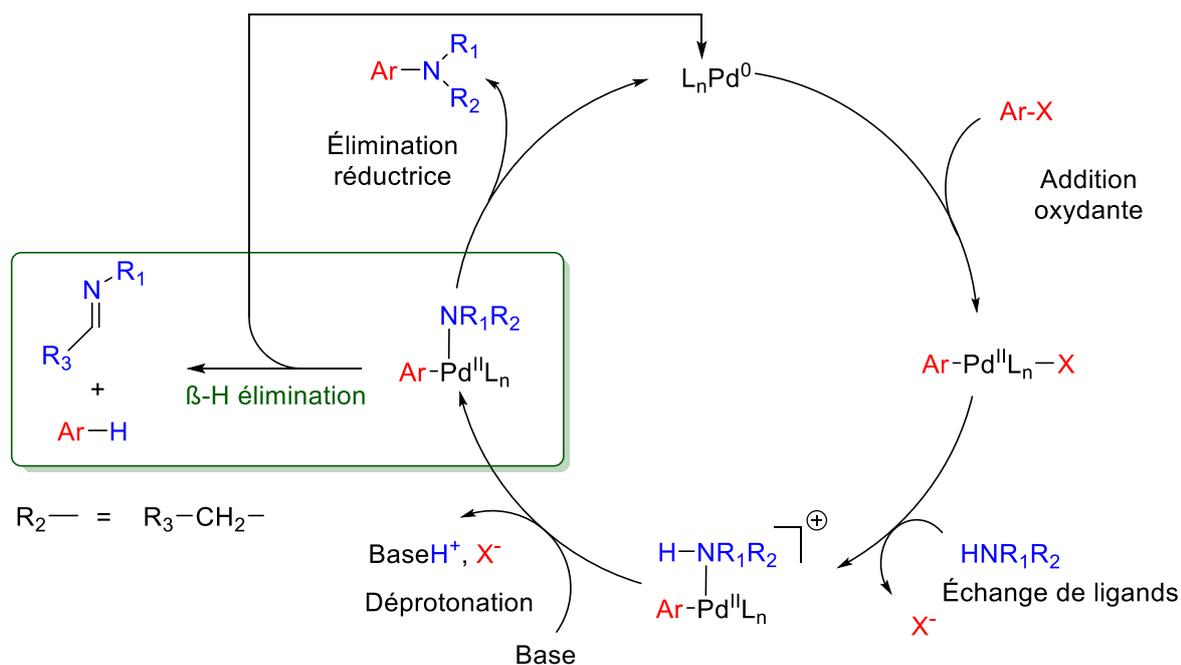


Schéma 30 – Cycle catalytique général de l'amination de Buchwald-Hartwig illustrant la réaction de β -élimination d'un hydrogène.

Le succès des ligands bisphosphines sur la première génération trialkylphosphine est lié à l'effet chélate sur le centre métallique, promouvant la forme cis du complexe $[(Ar)Pd^{II}L_n(NR_1R_2)]$ et de ce fait favorisant l'élimination réductrice au détriment de la réaction parasite de β -élimination illustrée Schéma 30.^{31,33} Par la suite, ces diphosphines ont permis d'étendre la gamme de substrats pour la réaction d'amination, permettant le couplage des aryles sulfonates et des aryles chlorés dans des conditions plus modérées que la première génération de ligands.³¹

Néanmoins, les difficultés initialement rencontrées pour le couplage des aryles chlorés ainsi que les hautes températures généralement utilisées avec les bisphosphines ont mené au développement et à une utilisation fréquente des ligands monophosphines encombrées stériquement (génération 3).³¹ Par exemple, une étude menée par Hartwig et son équipe sur le couplage d'hétérocycles NH en présence de ligands bidentés a montré que l'élimination réductrice est une étape difficile pour ces substrats (Schéma 31.a).³⁴ Par la suite, Buchwald contourne ce problème par l'emploi de phosphines dialkylbiaryliques qui montrent de meilleurs résultats que les diphosphines : le couplage d'hétérocycles NH marche sur une gamme de substrats plus large (aryl chlorés, bromés, triflates) avec un temps de réaction réduit et une température moins élevée (Schéma 31.b).³⁵

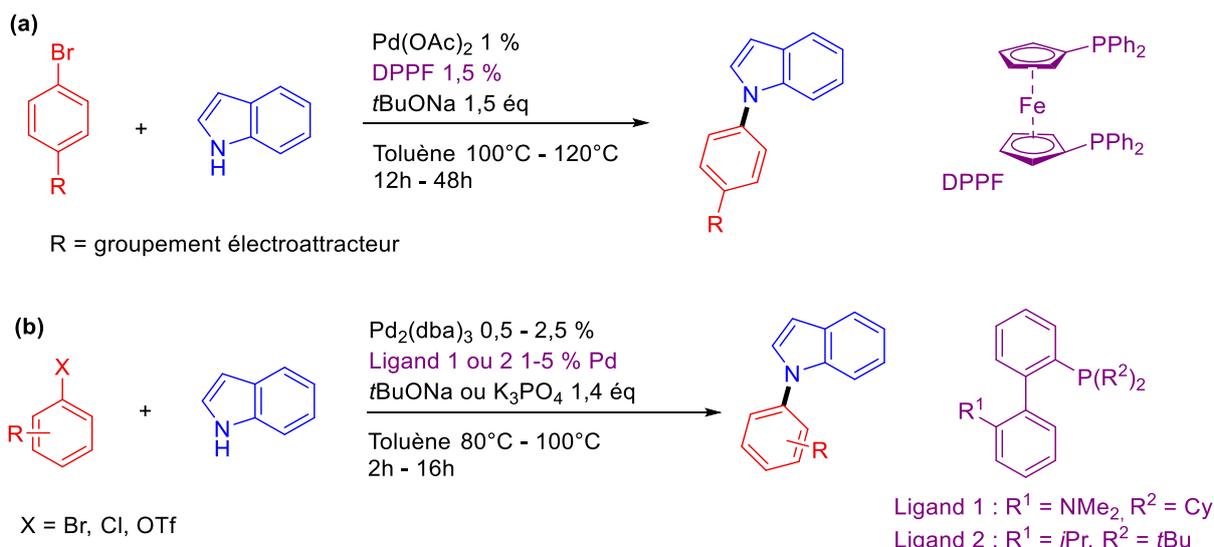


Schéma 31 – Exemple de couplage d'indoles en utilisant une bisphosphine (d'après Hartwig et coll.)³⁴ (a) et une phosphine dialkylbiaryle (d'après Buchwald et coll.)³⁵ (b).

Les travaux de ce chapitre se concentrant sur une phosphine de la génération 3, la *t*BuXPhos, nous allons pour la suite de cette section uniquement détailler cette génération de ligands.

Les phosphines dialkylbiaryles ont été utilisées pour la première fois dans des réactions de couplage par Buchwald et coll. en 1998 (Schéma 32).³⁶ Depuis, un travail considérable a été réalisé par l'équipe de Buchwald pour développer ces ligands, permettant le couplage d'une large gamme de substrats dans la réaction d'amination mais également d'autres couplages palladocatalysés. De par la découverte de ces phosphines par Buchwald et son équipe, et leur apport considérable dans leurs développements, elles portent le nom de « phosphines de Buchwald ».

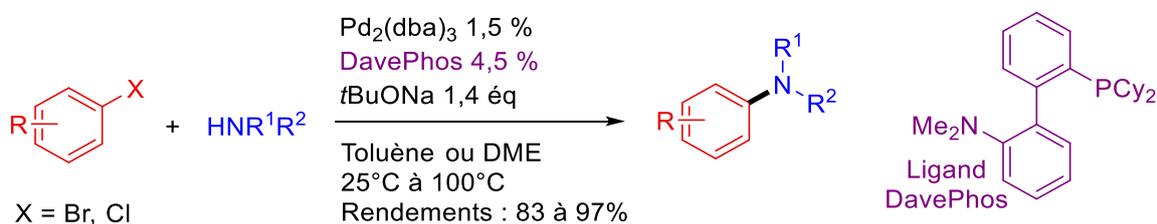


Schéma 32 – Première amination impliquant une phosphine dialkylbiaryle.³⁶

Ces ligands présentent l'avantage d'être des solides stables à l'air libre, facilement synthétisables à grande échelle. Une synthèse monotope sur une échelle supérieure à 10 kg a

été décrite, par addition d'un aryl Grignard ou d'un aryl lithium sur un benzyne généré *in situ*, suivi par le piégeage de l'intermédiaire par une chlorophosphine appropriée (Schéma 33).³⁷

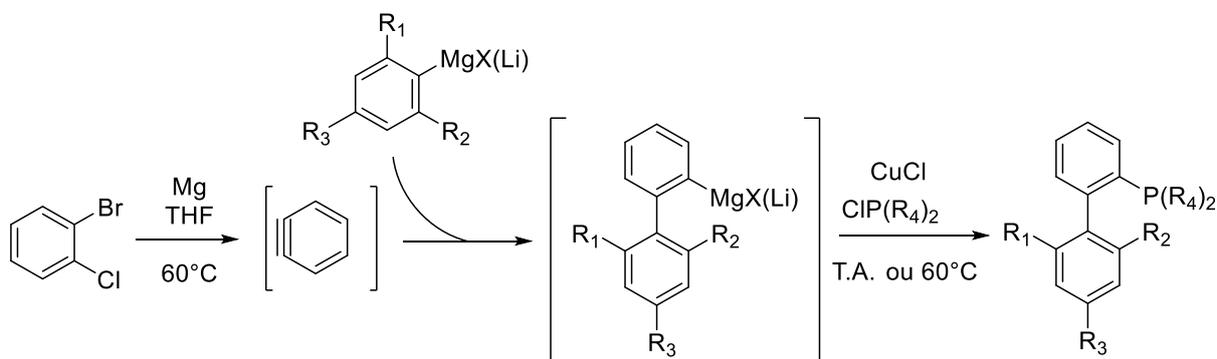


Schéma 33 – Synthèse monotope des phosphines dialkylbiaryles. D'après Buchwald et coll.³⁷

La facilité de synthèse de ces ligands a permis d'en produire une grande variété, avec des propriétés modulables en fonction de leur structure, comme l'illustre le Schéma 34. Avec un encombrement stérique important et un environnement électronique riche, les phosphines dialkylbiaryliques permettent d'obtenir des catalyseurs **monoligandés** à 12 électrons [Pd⁰L] très réactifs. La formation et stabilisation de ce complexe est notamment assurée par l'un des deux cycles aromatiques de la phosphine, comme l'illustre le Schéma 34.

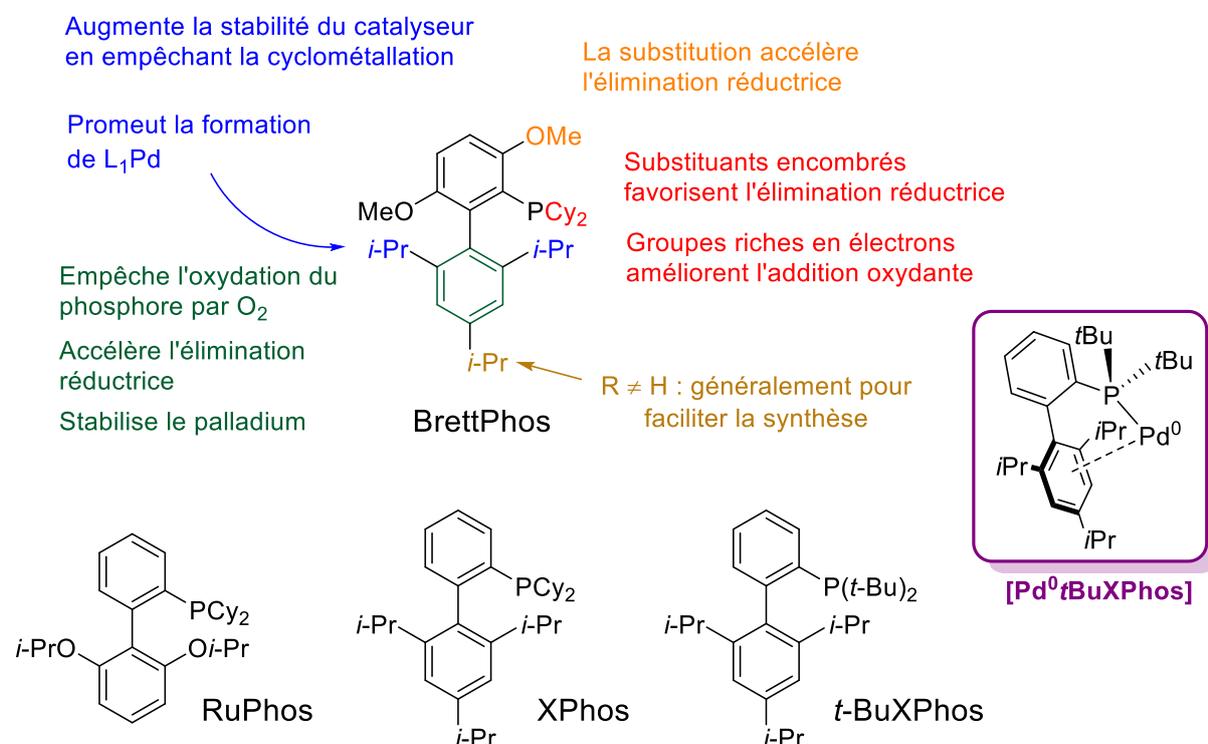


Schéma 34 – Influence de la structure des phosphines dialkylbiaryles sur la réaction de Buchwald-Hartwig, exemples de phosphines de la même famille et représentation du complexe [Pd⁰(tBuXPhos)]. D'après Buchwald et coll.²⁰

En 2011, Surry et Buchwald publient un guide d'utilisateur pour cette famille de phosphine, décrivant le(s) ligand(s) et les conditions appropriées en fonction des substrats à coupler.²⁰

1.4 – Mécanisme de l'addition oxydante

L'addition oxydante est la première étape des réactions de couplage catalysées au palladium. Cette position dans le cycle catalytique rend cette étape plus facile à étudier que les autres car elle ne nécessite pas la connaissance et la synthèse des autres intermédiaires du cycle.

Les premières études mécanistiques de l'addition oxydante sur les complexes de palladium ont eu lieu à la fin des années 1960.^{22,23} Fitton et coll. étudient l'addition oxydante des dérivés aromatiques halogénés sur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, et notent l'ordre de réactivité suivant : $\text{ArI} > \text{ArBr} \gg \text{ArCl}$. La faible réactivité des substrats difficiles comme les dérivés chlorés est à mettre en lien avec la forte énergie de liaison de la liaison C-Cl (95 kcal.mol^{-1}) en comparaison avec Ar-Br (79 kcal.mol^{-1}) ou Ar-I (64 kcal.mol^{-1}).³⁸

En 1975, Musco et coll.³⁹ montrent par RMN ^{31}P l'existence en solution des complexes $\text{Pd}^0(\text{PR}_3)_2$ à 14 électrons lorsque l'on utilise un complexe $\text{Pd}^0(\text{PR}_3)_4$. Quelques années plus tard, en 1980, Fauvarque introduit l'utilisation des méthodes électrochimiques dans l'étude de l'addition oxydante avec $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ ⁴⁰ et élucide le mécanisme de l'addition oxydante de dérivés bromés et iodés avec ce complexe. En suivant par voltamétrie sur électrode tournante la formation du complexe d'addition oxydante au cours du temps, il détermine une ordre -1 en phosphine et en arrive au schéma mécanistique présenté Schéma 35. Le solide $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ mis en solution libère une phosphine pour donner le complexe $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3$. Ce dernier est en équilibre avec la forme bis-coordiné qui, en présence d'un aryle halogéné, réalise l'addition oxydante. Il montre ainsi que c'est le complexe $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$ à 14 électrons qui effectue l'addition oxydante.

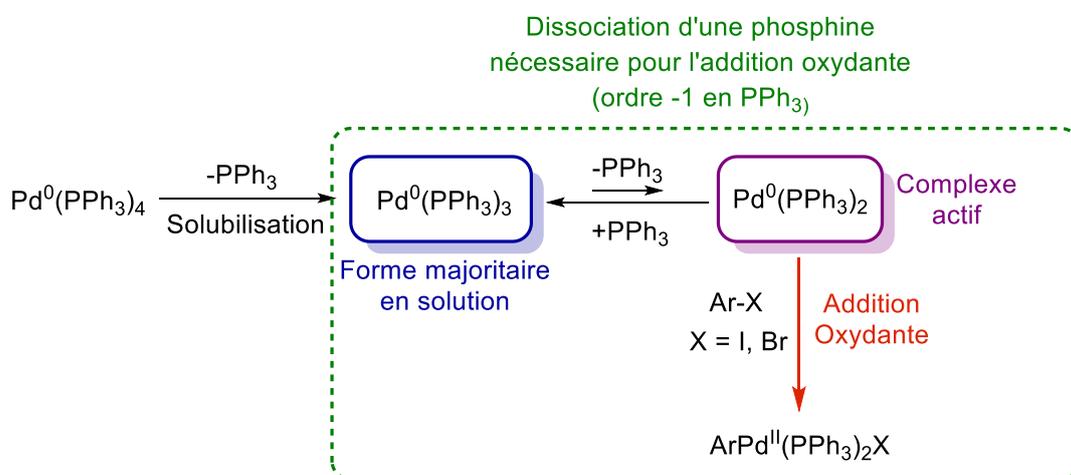


Schéma 35 – Schéma mécanistique de l'addition oxydante avec $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$.

Les premières études mécanistiques avec $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ ouvrent la voie à l'utilisation des phosphines comme ligands dans les réactions de couplage croisé catalysé par des sels de palladium. Le complexe $[\text{Pd}^0(\text{P}(o\text{-Tol})_3)_2]$ fut très utilisé au début des réactions de couplages. Hartwig participa à son développement au milieu des années 90 en mettant au point sa synthèse et en l'isolant⁴¹ puis, en étudiant son mécanisme d'addition oxydante.⁴² À la fin des années 1990, Fu participa au développement des système catalytiques en utilisant la phosphine $\text{P}(t\text{Bu})_3$ et en montrant son efficacité dans les réactions de couplage.⁴³⁻⁴⁵

Les phosphines **encombrées** et **enrichies électroniquement** comme $\text{P}(t\text{-Bu})_3$, $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ ou $\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{R}$ ⁴⁶ (R désigne une chaîne aliphatique) permettent d'obtenir des catalyseurs efficaces pouvant même coupler les substrats difficiles que sont les aryles chlorés.⁴⁷

Des études menées par Hartwig⁴⁸ et Fu⁴⁹ sur les réactions de couplage croisé ont montré que dans certains cas l'espèce active $[\text{Pd}^0\text{L}]$ donne de meilleurs résultats que $[\text{Pd}^0\text{L}_2]$. Ces observations sont alors rationalisées par l'existence de plusieurs voies possibles pour l'addition oxydante, représentées Schéma 36.

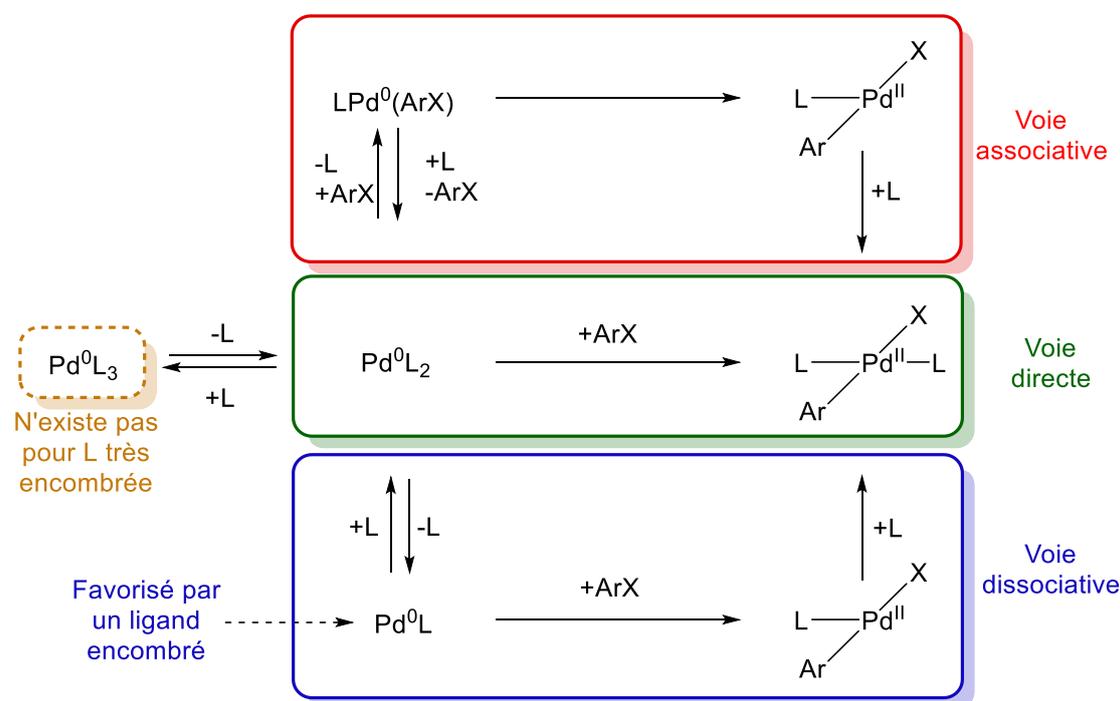


Schéma 36 – Schéma mécanistique général des différentes voies de l'addition oxydante d'un aryle halogéné ArX sur un complexe de palladium(0). D'après Hartwig et coll.⁴⁷

Avec des phosphines riches et encombrées, il est possible de former l'espèce $[\text{Pd}^0\text{L}]$ à 12 électrons, plus réactive que l'espèce $[\text{Pd}^0\text{L}_2]$ à 14 électrons, mais ce n'est pas toujours celle-

ci qui réalise l'addition oxydante. En effet, la dissociation d'un ligand à partir de $[Pd^0L_2]$ présente une barrière énergétique élevée, difficilement réalisable à température ambiante.

Ainsi, à température ambiante, les catalyseurs $[Pd^0L]$ générés *in situ* à partir d'un ratio 1:1 en palladium:ligand peuvent présenter une meilleure activité que les espèces $[Pd^0L_2]$ générés avec un ratio 1:2 (car la dissociation d'une phosphine est nécessaire si l'addition oxydante passe par la voie dissociative), faisant écho aux observations de Hartwig et Fu. Néanmoins dans la pratique, il est courant de travailler avec un léger excès de phosphine afin de stabiliser le catalyseur (et les complexes de palladium) et allonger sa durée de vie. En effet, en solution les complexes de palladium peuvent s'agréger et former des particules de palladium (appelées palladium black), insoluble et généralement inertes dans les réactions de couplage

On en conclut que l'utilisation de ligands encombrés permet d'abaisser la barrière d'activation de la dissociation du ligand, facilitant le passage par une espèce monoligandé. Le développement des ligands a permis par la suite de les rendre suffisamment encombrés et enrichis électroniquement (génération 3 des phosphines) pour donner exclusivement le complexe monoligandé $[Pd^0L]$ à 12 électrons, plus réactif que son homologue $[Pd^0L_2]$ à 14 électrons.

Hartwig et coll. ont étudié l'influence de l'halogène sur le mécanisme d'addition oxydante d'aryles halogénés avec différents complexes tricoordinés $[Pd^0L_3]$, où L est $P(tBu)_3$, $CyP(tBu)_2$, PCy_3 , $P(1-Ad)(tBu)_2$.⁴⁷

Leurs études cinétiques montrent que la voie empruntée par le système pour réaliser l'addition oxydante dépend fortement la nature de l'halogène. L'addition oxydante des aryles iodés passe par la voie directe (Schéma 36), alors que pour les aryles chlorés, la rupture de la liaison C-Cl a lieu après la dissociation réversible d'une phosphine (voie dissociative) ou après le remplacement d'une phosphine par $ArCl$ (voie associative). Les aryles iodés, très réactifs, réagissent avec le complexe $[Pd^0L_2]$ tandis qu'avec une forte liaison C-Cl, les aryles chlorés ont besoin de réagir avec l'espèce plus réactive monoligandé $[Pd^0L]$. Concernant les aryles bromés, les trois voies sont possibles.

1.5 – Influence des paramètres dans l'amination de Buchwald-Hartwig

Les sections précédentes ont permis d'aborder les moyens mis en œuvre pour former le catalyseur et initier la réaction de couplage avec l'addition oxydante. Nous discuterons ici de l'influence des différentes espèces impliquées dans la réaction, afin de comprendre les problématiques de l'amination palladocatalysée.

1.5.1 - La base

La base a pour rôle la déprotonation de l'amine au cours du cycle catalytique. Cependant, elle peut facilement interagir avec les éventuels groupements fonctionnels des substrats menant alors à la formation de sous-produits. Il est difficile de sélectionner une base en considérant uniquement la valeur du pK_a de l'amine, étant donné que celle-ci varie lorsque le substrat se lie au métal.

Les bases fortes comme les alcoolates ($pK_a \sim 16$) sont couramment utilisées car elles facilitent l'étape de déprotonation, néanmoins elles peuvent poser problème en présence de groupement sensibles (phénol, acide carboxylique ...).

L'emploi de catalyseurs comportant des phosphines enrichies et encombrées permet l'utilisation de base plus faibles et mieux tolérées par les groupes fonctionnels sensibles. Des réactions rapides ont été obtenues avec des bases faibles comme NaOH et KOH, ou encore plus faibles telles que CS_2CO_3 , K_3PO_4 ou K_2CO_3 , ce qui diminue les réactions secondaires.²⁰

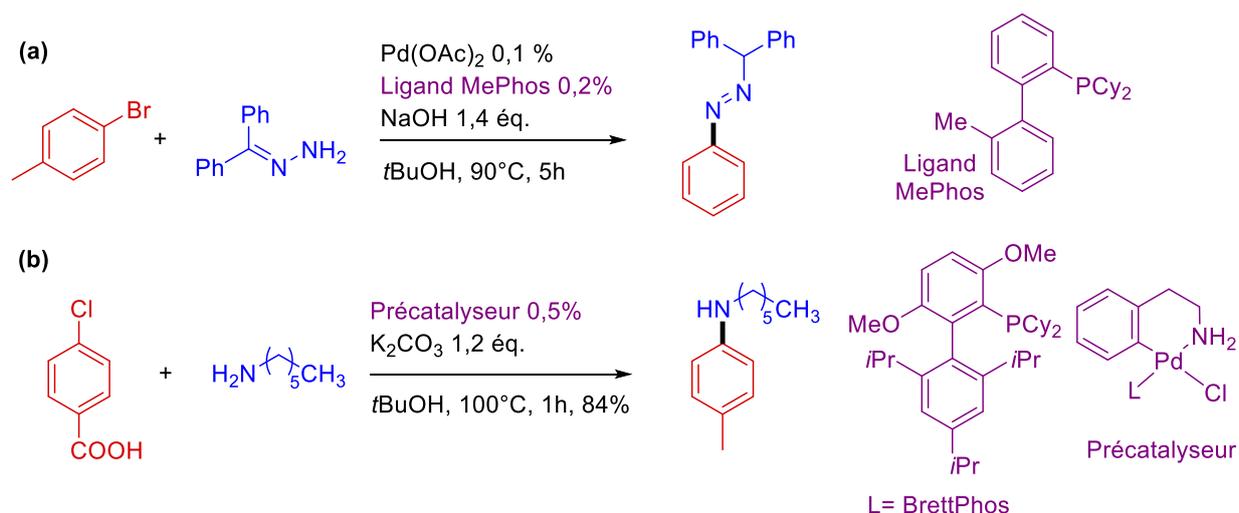


Schéma 37 – Exemples de réactions utilisant la base NaOH (a)⁵⁰ et K_2CO_3 (b)⁵¹.

1.5.2 - Le substrat : l'électrophile

La structure de l'électrophile influence fortement la réaction (Schéma 38). Les iodures, bromures, chlorures ou sulfonates d'aryles réagissent différemment lors de l'addition oxydante. La présence d'un groupe électrodonneur, électroattracteur ou d'un hétéroatome sur le cycle aromatique influe sur chaque étape du cycle catalytique. La présence d'un groupement en *ortho* de l'halogénure d'aryle peut faciliter certaines étapes (comme l'élimination réductrice) ou en retarder d'autres (l'addition oxydante par exemple).

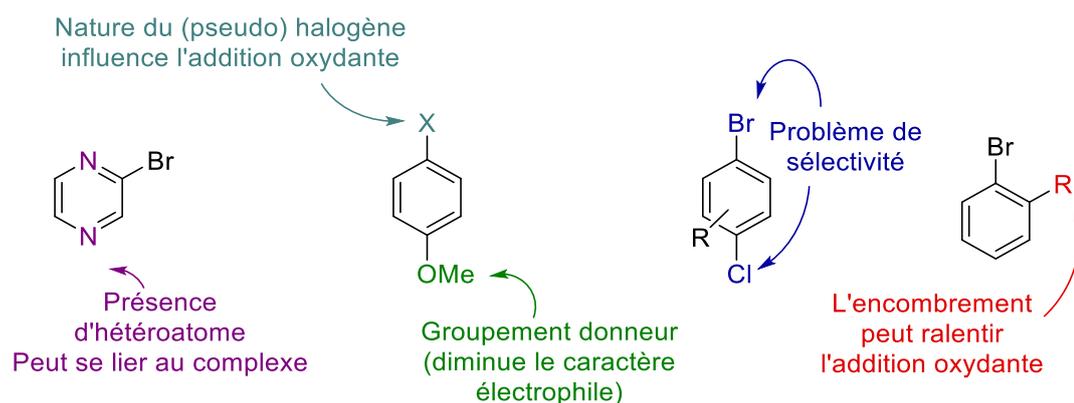


Schéma 38 – Exemples de différents substrats et les problématiques qui peuvent être associées.

Les premières études sur l'amination palladocatalysée ont été menées avec des aryles bromés, plus simples à coupler que leurs équivalents chlorés. Ces derniers sont cependant plus intéressants de par leur coût plus faible et leur plus grande disponibilité. Le développement des ligands a permis de répondre à cette problématique, rendant le couplage des aryles chlorés possibles dans des conditions douces. Parmi les électrophiles utilisés, les aryles sulfonates sont particulièrement intéressants puisqu'ils peuvent être facilement formés à partir de dérivés phénols (généralement accessibles commercialement). Alors que les aryles triflates et nonaflates ont une bonne réactivité dans l'addition oxydante, d'autres, comme les tosylates ou mesylates sont plus difficiles à activer.⁵² Ces derniers restent néanmoins intéressants d'un point de vue économique car généralement moins coûteux à préparer que les aryles triflates.^e En plus d'une addition oxydante difficile, ces groupements s'hydrolysent facilement en milieu basique pour donner le phénol correspondant. Le couplage de ces dérivés nécessite en général des ligands électroniquement riches (pour favoriser l'addition oxydante), avec une base faible et une température élevée (Schéma 39).

^e Les aryl tosylates et triflates sont respectivement préparés à l'aide de l'anhydride tosylate et de l'anhydride triflique, généralement à partir d'un phénol. L'anhydride tosylate a un coût plus élevé que son homologue triflique.

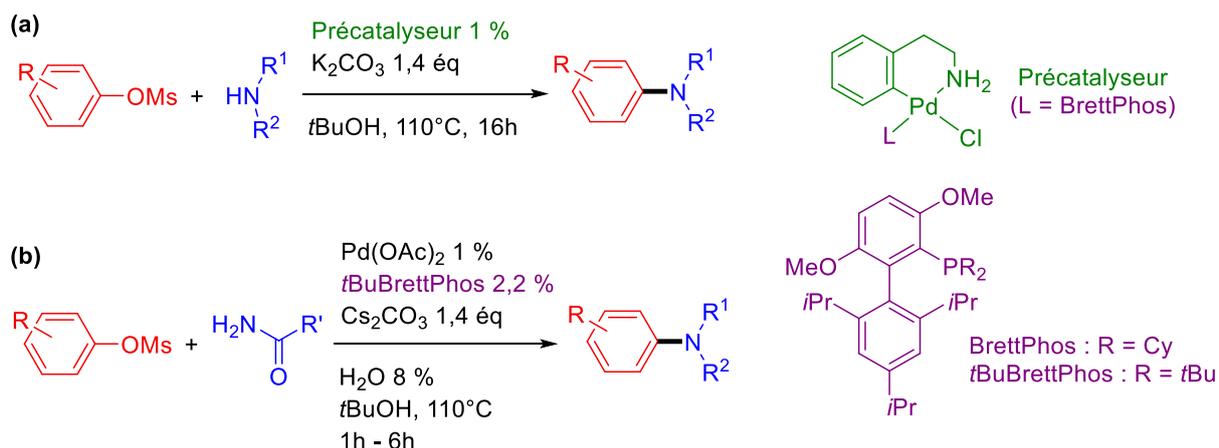


Schéma 39 – Exemples de couplages d'aryles mesylates (a)⁵³ et (b)⁵⁴.

Alors que les aryles iodés constituent la classe d'aryle la plus facile pour les réactions de couplage formant des liaisons C-C, ils sont parfois plus difficiles à coupler que les aryles bromés dans le cas de l'amination.⁵⁵ Des études mécanistiques menées par Buchwald suggèrent l'existence d'un équilibre entre le complexe d'addition oxydante et le dimère correspondant ponté avec un halogène, rendant la fixation de l'amine plus difficile dans le cas des dérivés iodés (Schéma 40).⁵⁶ Le pont impliquant des halogénures serait alors plus difficile à rompre lorsque des iodures sont impliqués. Le couplage des dérivés iodés peut être favorisé par l'utilisation d'un solvant apolaire, solubilisant mal l'anion iodure et diminuant ainsi la formation du dimère.²⁰

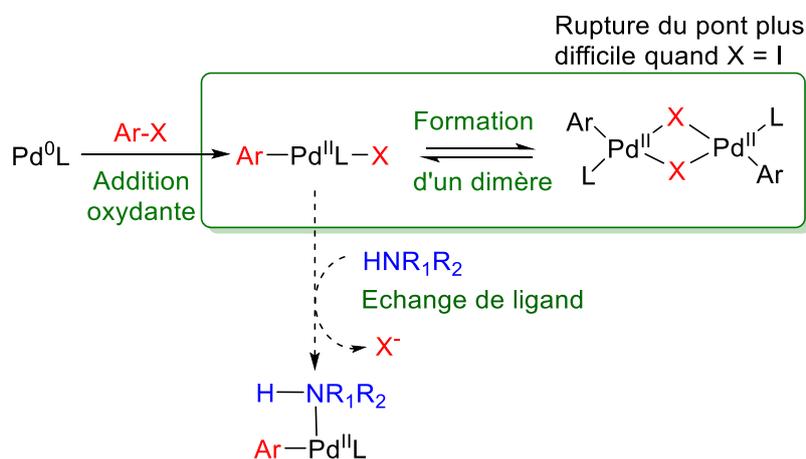


Schéma 40 – Mécanisme illustrant la formation d'un dimère de palladium dans l'amination de Buchwald-Hartwig.

Les hétéroaryl halogénés sont des substrats particulièrement intéressants de par la présence d'amines hétéroaryliques dans une large gamme de molécules pharmaceutiques. Cependant, les couplages C-N impliquant des électrophiles avec un hétérocycle présentent deux

difficultés majeures. D'une part, l'hétéroatome modifie les propriétés électroniques de l'électrophile comparé à son analogue aromatique, d'autre part il peut se coordiner au palladium et remplacer un ligand, diminuant l'activité catalytique. Le couplage d'hétérocycles à 5 chaînons avec plusieurs hétéroatomes est particulièrement difficile, et nécessite en général une quantité de catalyseur et un temps de réaction plus important⁵¹ (Schéma 41).

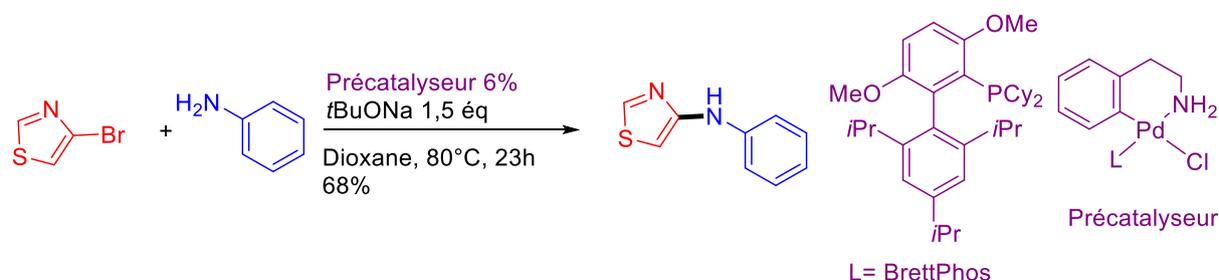


Schéma 41 – Exemple de couplage d'un hétérocycle bromé à 5 chaînons avec deux hétéroatomes.⁵¹

1.5.3 - Le substrat : le nucléophile

Les nucléophiles de la réaction de couplage C-N, c'est-à-dire les amines aliphatiques, les anilines, les amides et les hétérocycles NH (Schéma 42), peuvent présenter une large gamme de valeurs de nucléophilie et de pK_a ainsi que des propriétés stériques variées. Ces facteurs peuvent influencer les trois étapes où intervient le nucléophile : l'échange de ligand, la déprotonation et l'élimination réductrice.

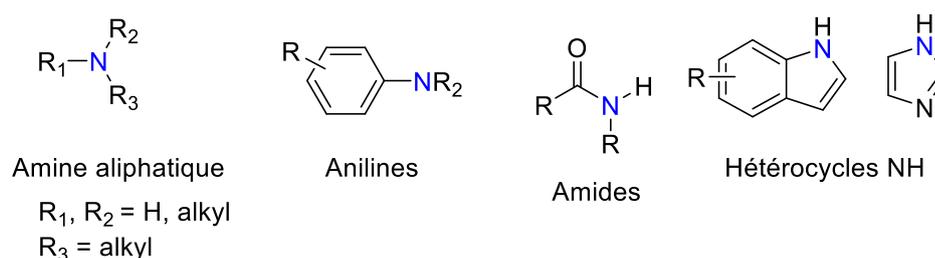


Schéma 42 – Exemples de différents groupes d'amines pouvant réaliser l'amination de Buchwald-Hartwig.

Les anilines sont des substrats prisés car permettent la formation d'une biarylamine, motif intéressant en chimie pharmaceutique. Les anilines primaires sont particulièrement faciles à coupler car aucune β-H élimination n'est possible. Les amines aliphatiques sont plus nucléophiles que les anilines, ce qui facilite l'étape d'échange de ligands, mais favorise également le remplacement d'un ligand L par une amine, pouvant diminuer l'activité catalytique.

Le couplage des hétérocycles NH est également très recherché dans le domaine pharmaceutique. Nous avons vu section 1.4.1 que les phosphines de la génération 3 sont plus efficaces que les diphosphines (Schéma 31).

Les amides peuvent réaliser une interaction κ^2 avec le palladium (Schéma 43), un ligand stabilisant le métal est donc nécessaire. Alors que le caractère bidente des diphosphines permet de minimiser cette interaction, les dialkylbiaryl phosphines se sont également révélées efficaces. L'interaction du cycle aromatique de la phosphine avec le palladium (illustrée Schéma 43) apporte une stabilisation suffisante pour minimiser l'interaction de l'amide avec le complexe. Ainsi, le ligand XPhos a été utilisé pour le couplage d'un amide lors de la synthèse de principes actifs contre le VIH, montrant de meilleurs résultats que la diphosphine dppf (Schéma 43).⁵⁷ De façon générale, les diphosphines conviennent pour ces couplages mais les phosphines de la génération 3 peuvent être employées.

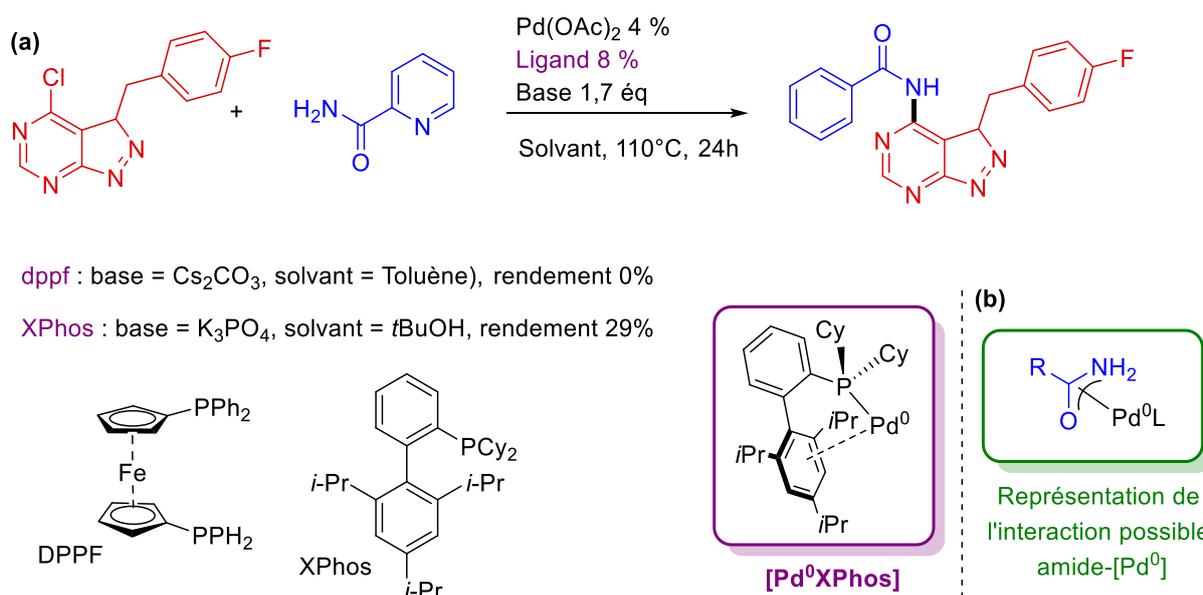


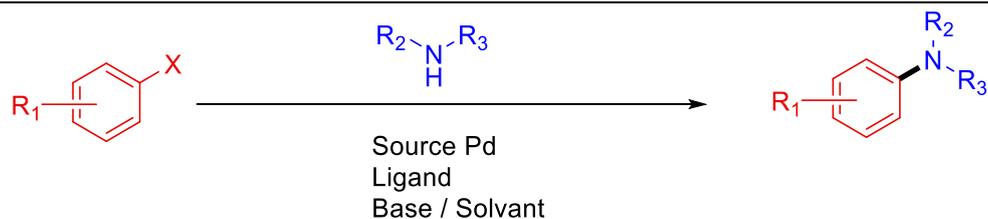
Schéma 43 – (a) Utilisation de la XPhos pour la synthèse d'un intermédiaire d'un principe actif contre le VIH à travers le couplage d'un amide et d'un aryl chloré.⁵⁷ (b) Représentation de l'interaction κ^2 entre un amide et un Pd⁰.

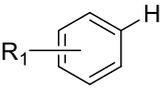
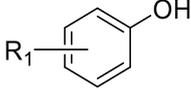
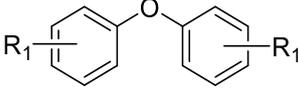
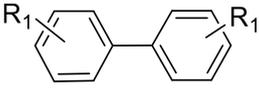
1.5.4 - Bilan

La grande variété des substrats à coupler pour l'amination nécessite une adaptation des conditions selon le couplage désiré. Le développement des ligands a permis de contourner de nombreuses problématiques rencontrées, avec aujourd'hui l'existence de ligands adaptés à chaque situation. Face aux différents problèmes que l'on peut rencontrer lors d'une amination, Buchwald propose un guide d'optimisation, résumé Tableau 4 et permettant d'aider à identifier l'origine du problème ainsi que des solutions pour y remédier.

Réalisée initialement sur des substrats faciles à coupler, dans des solvants organiques à chaud et avec une base forte, l'amination s'est considérablement améliorée depuis 1995 : utilisation de bases faibles, couplage des aryles chlorés et sulfonates dans des conditions modérées, sélectivité de la réaction, diminution de la quantité de catalyseur. Suite à ces améliorations, les efforts se tournent aujourd'hui vers l'utilisation de solvants plus respectueux de l'environnement dits solvants verts. Les travaux de ce chapitre abordant à notre connaissance l'utilisation inédite d'un solvant éthanol|eau pour la réaction de Buchwald-Hartwig, le rôle spécifique du solvant et les problématiques qui lui sont associées seront détaillés dans la suite de ce manuscrit.

Tableau 4 – Guide d’optimisation de l’amination de Buchwald-Hartwig. D’après Buchwald et Surry.²⁰



Problème	Causes possibles	Solutions
Faible conversion	Formation inefficace du catalyseur Faible conversion	Utiliser un pré-catalyseur qui s’active rapidement Augmenter la quantité de catalyseur ou la température
Rendement faible	Incompatibilité de la base avec les groupements fonctionnels des substrats	Utiliser une base plus faible
Formation de 	Décomposition du catalyseur Élimination réductrice inefficace	Baisser la température Utiliser un ligand favorisant l’élimination réductrice
 	Présence d’eau	Utiliser des réactifs secs, un tamis moléculaire
	Transmétallation inefficace Solvant non adapté	Utiliser un ligand moins encombré stériquement ou moins enrichi électroniquement Essayer dans <i>t</i> BuOH ou un solvant éther

2. Positionnement de l'étude

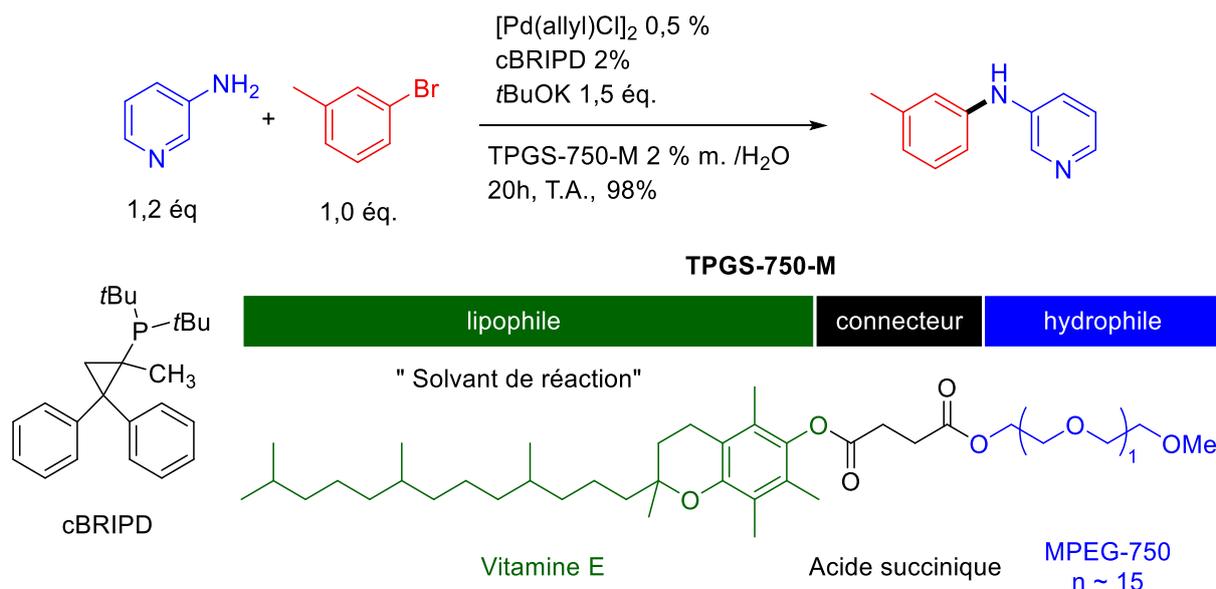
2.1 – Objet de l'étude

Comme nous l'avons vu dans les exemples précédents, les aminations palladocatalysées peuvent être réalisées dans une grande variété de solvants. Les solvants carbonés tel que le toluène ou bien les éthers cycliques comme le THF ou le 1,4-dioxane sont classiquement utilisés, d'une part parce qu'ils solubilisent bien les substrats et le catalyseur, d'autre part parce qu'ils solubilisent mal les anions produits au cours du cycle catalytique. Ces dernières décennies, dans une démarche d'une chimie plus respectueuse de l'environnement, les industriels se sont intéressés aux différents risques associés à l'utilisation d'une grande quantité de solvant, incluant le danger pour l'environnement, l'inflammabilité ou encore la toxicité pour l'homme. Des industries pharmaceutiques comme Pfizer, GSK ou Sanofi ont ainsi publié leurs préférences vis-à-vis de différents solvants, classant ces derniers comme « recommandés », « utilisables », « non désirés » et « interdits ».⁵⁸

Le toluène est classé « utilisable » par Pfizer, mais son remplacement est « recommandé » par Sanofi. Le THF est classé de la même façon, mais GSK indique des « problèmes majeurs », tandis que le 1,4-dioxane n'est pas souhaitable selon ces trois groupes. Le 2-MeTHF, alternative classique au THF présente « quelques problèmes » pour GSK, et les solvants polaires aprotiques comme le DMSO, l'acétonitrile ou le DMF sont, de façon générale, non désirés ou présentant des problèmes.

Les solvants polaires et protiques sont généralement plus respectueux de l'environnement. Parmi les alcools, on trouve des exemples de réaction dans le 2-méthoxyéthanol, l'éthylène glycol ou encore le *tert*-butanol,⁵⁹ néanmoins leur remplacement est « conseillé » ou « requis » pour Sanofi. En 2015, Caille et son équipe ont publié la synthèse de 12 kg d'un produit de couplage dans l'isopropanol, utilisant le système catalytique Pd(OAc)₂/BrettPhos.⁶⁰ Cet alcool secondaire étant « recommandé » par Sanofi et Pfizer, la synthèse d'une telle quantité ouvre la voie à l'utilisation de solvants polaires et protiques à l'échelle industrielle pour la réaction de Buchwald-Hartwig.

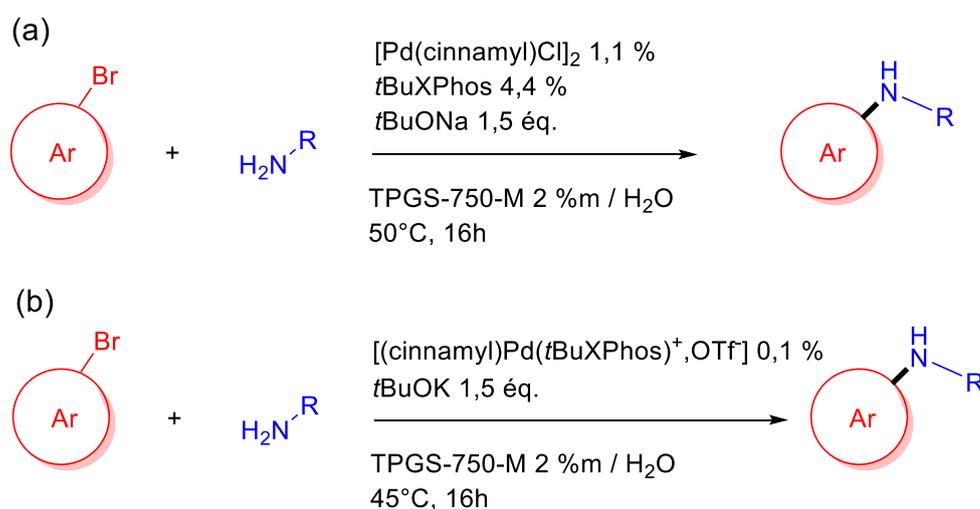
Dû à son absence de toxicité et d'inflammabilité, l'eau est un solvant attractif pour les réactions de couplage, si bien qu'il est recommandé par Pfizer, GSK et Sanofi. Les réactions de couplage C(sp²)-N dans l'eau à température ambiante ont été initiées par Lipshutz et son équipe en 2011 à l'aide du surfactant TPGS-750-M et du système catalytique [Pd(allyl)Cl]₂/cBRIDP (Schéma 44).⁶¹



Sch\u00e9ma 44 – R\u00e9action d'amination r\u00e9alis\u00e9e par Lipshutz et son \u00e9quipe en 2011.

Le probl\u00e8me de solubilit\u00e9 des substrats, ligands et source de palladium dans l'eau a \u00e9t\u00e9 contourn\u00e9 par l'emploi d'un surfactant, permettant la formation de nanomicelles pr\u00e9sentant un c\u0153ur lipophile et une surface ext\u00e9rieure hydrophile (Sch\u00e9ma 44). Ces nanomicelles serviraient alors de nanor\u00e9acteurs au sein desquels les r\u00e9actifs se solubilisent et r\u00e9agissent.

L'amination en milieux micellaire a par la suite \u00e9t\u00e9 am\u00e9lior\u00e9e par Fr\u00e9d\u00e9ric Bihel et son \u00e9quipe gr\u00e2ce au syst\u00e8me catalytique $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2 / t\text{BuXPhos}$,^{62,63} et plus r\u00e9cemment par les travaux de Lipshutz, Gallou et coll. en utilisant le pr\u00e9catalyseur cationique $[(\text{cinnamyl})\text{Pd}(t\text{BuXPhos})\text{OTf}]^{\text{+}}$ ¹¹ (Sch\u00e9ma 45).



Sch\u00e9ma 45 – Contributions de Fr\u00e9d\u00e9ric Bihel et son \u00e9quipe⁶² (a) et Lipshutz, Gallou et coll.¹¹ (b) pour l'amination de Buchwald-Hartwig dans les syst\u00e8mes micellaires.

Dans certains cas, la faible solubilit\u00e9 des substrats ou du catalyseur n\u00e9cessite l'utilisation d'un co-solvant organique en faible quantit\u00e9 tel que le THF, l'ac\u00e9tone, le PEG-200 ou encore

le toluène (jusqu'à 15 %) afin de permettre la réaction.⁶⁴ Cependant, l'utilisation de ces additifs va à l'encontre d'un système aqueux milieu micellaire comme solvant vert.

Dans l'optique de développer la réaction dans des conditions plus respectueuses de l'environnement, Frédéric et son équipe se sont tournés vers l'utilisation d'alcools simples comme alternative aux milieux micellaires aqueux, afin d'avoir un solvant capable de mieux solubiliser les substrats et/ou le catalyseur. Leurs recherches les ont alors menés vers la réaction présentée Schéma 46, permettant le couplage de la 2-aminopyridine avec le *meta*-bromotoluène dans le butanol. Ce solvant est un bon intermédiaire entre un solvant aqueux et un solvant organique tout en étant recommandé par les industriels cités précédemment. Leurs précédents travaux avaient montré une bonne efficacité du système [Pd(cinnamyl)Cl]₂/ *t*BuXphos dans les milieux aqueux micellaires (Schéma 45)⁶², tandis que des essais au sein de leur équipe ont montré qu'en présence d'une quantité catalytique de glucose dans le butanol, la réaction présente des meilleurs rendements (~80 %) qu'en son absence (~30 %).

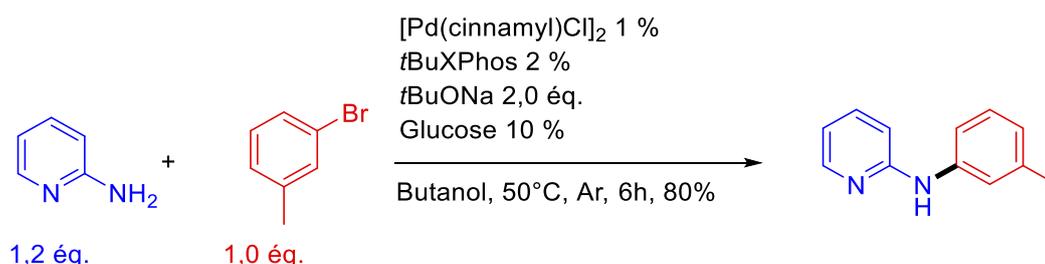


Schéma 46 – Amination de Buchwald-Hartwig dans le butanol développée par Frédéric Bihel et son équipe.

Dans une démarche de collaboration, l'équipe de Frédéric Bihel a contacté notre laboratoire afin de mener une étude mécanistique pour comprendre l'efficacité du système présenté Schéma 46. Ce chapitre présentera les travaux issus de cette collaboration et les résultats qui en découlent.

2.2 – Activation et optimisation des précatalyseurs $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}]$

Le système catalytique utilisé par Frédéric est issu de la source de palladium dimérique $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ et de la phosphine de Buchwald $t\text{BuXPhos}$. Ce système est supposé donner en solution le précatalyseur $[(\text{cinnamyl})\text{Pd}^{\text{II}}(t\text{BuXPhos})\text{Cl}]$ (Schéma 47) dont le mécanisme d'activation couramment accepté dans les conditions de Buchwald-Hartwig a été présenté Schéma 26 (Section 1.2.2).

Nous allons dans cette section faire un bref état de l'art sur cette famille de précatalyseurs afin de comprendre les problématiques qui lui sont associées.

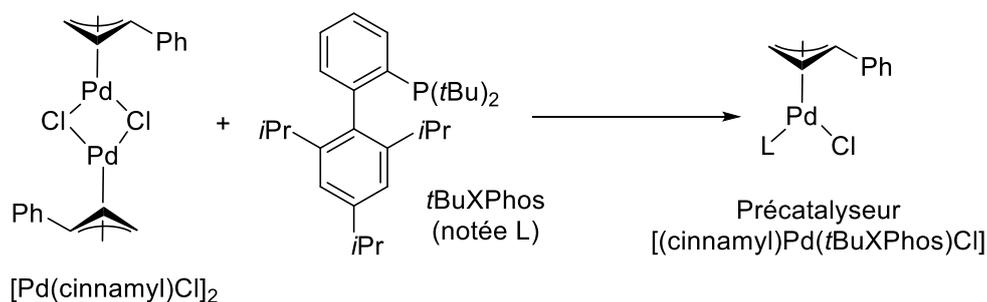


Schéma 47 – Précatalyseur $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(t\text{BuXPhos})\text{Cl}]$ formé à partir de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2 / t\text{BuXPhos}$.

En 2014, Hazari et coll. s'intéressent au mécanisme d'activation des précatalyseurs $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}]$ comportant un ligand NHC (Schéma 48), et plus particulièrement à l'existence d'une réaction parasite : la médiamutation entre le complexe activé $\text{Pd}(0)$ et le précatalyseur $\text{Pd}(\text{II})$ formant le dimère de palladium(I) $(\mu\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})\text{Pd}_2\text{L}_2$ (Schéma 48).



Schéma 48 – Médiamutation formant le dimère $(\mu\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})\text{Pd}_2\text{L}_2$.

Au cours de leur étude, Hazari et coll. relèvent notamment les points suivants :

- Le dimère de $\text{Pd}(\text{I})$ ne participe pas au cycle catalytique, et sa présence est non désirée car il diminue la concentration en catalyseur $[\text{Pd}^0\text{L}]$ actif dans l'addition oxydante
- La formation du dimère de $\text{Pd}(\text{I})$ est thermodynamiquement favorisée, et sa présence est systématiquement observée au cours des réactions de couplage.
- La dismutation du dimère redonnant le complexe $[\text{Pd}^0\text{L}]$ a tout de même lieu grâce à un déplacement d'équilibre par l'addition oxydante.

En étudiant l'influence de l'encombrement stérique du groupement R substituant l'allyle, ils montrent qu'une augmentation de l'encombrement mène à :

- une accélération de l'étape d'activation
- une augmentation de l'énergie de l'état de transition formant le dimère, entraînant une diminution de la cinétique de médiamutation.

L'ensemble de ces résultats sont résumés dans le Schéma 49.

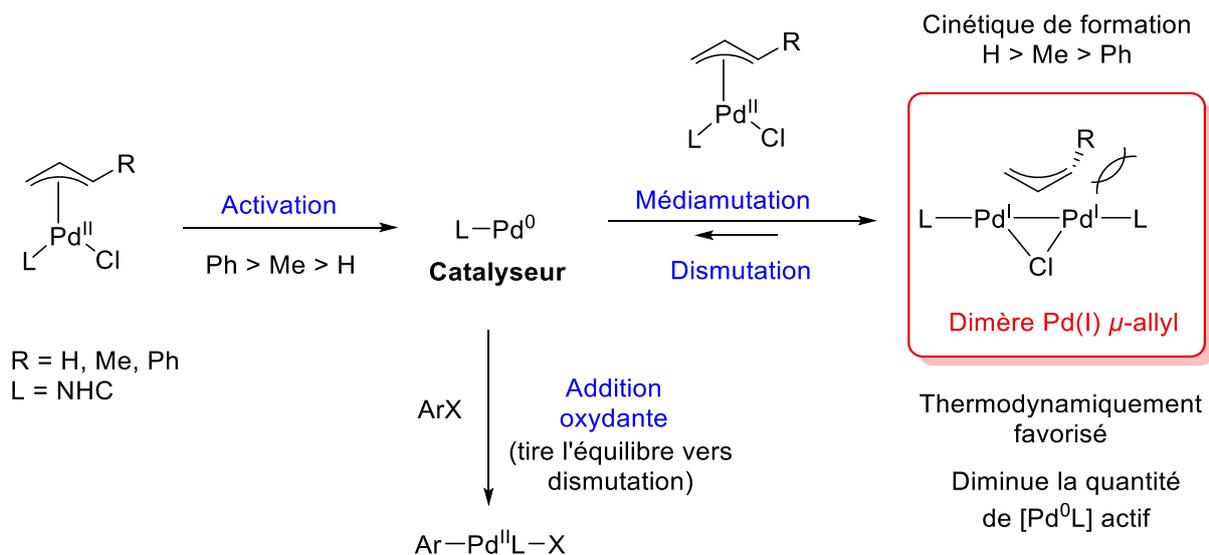


Schéma 49 – Schéma mécanistique illustrant la formation du dimère de Pd(I) par médiamutation et la formation du complexe d'addition oxydante.

Les auteurs concluent l'étude en stipulant que bien que les pré-catalyseurs de la famille $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}]$ soient efficaces pour les réactions de couplage, la formation d'un dimère $(\mu\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})\text{Pd}_2\text{L}_2$ semble être un phénomène général dans ces systèmes, diminuant ainsi l'activité catalytique. Ils suggèrent alors d'augmenter la barrière énergétique de la médiamutation et d'utiliser des systèmes qui s'activent suffisamment rapidement pour convertir la totalité du Pd(II) en Pd(0) avant que la médiamutation n'ait lieu, afin d'améliorer l'efficacité de ces pré-catalyseurs.

Pour répondre à ces problématiques, Colacot et coll. ont publié en 2015⁶⁵ une étude s'intéressant à l'influence de l'encombrement stérique du ligand pour cette famille de pré-catalyseur. Sur la base des travaux d'Hazari et coll., ils proposent d'utiliser des pré-catalyseurs $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}]$ contenant une phosphine dialkylbiaryle hautement encombrée comme ligand afin de limiter la formation du dimère de Pd(I).

Après avoir synthétisé et analysé la structure cristallographique de deux dimères (Schéma 50), ils remarquent que l'augmentation de l'encombrement du ligand entraîne une augmentation de la distance entre les ligands au sein du dimère, ainsi que de l'angle Pd-Pd-L. Le remplacement des groupements cyclohexyles par des groupements plus encombrés (*t*Bu par exemple) entraîne alors une augmentation de l'interaction stérique et diminue la stabilité du dimère. Ces résultats indiquent qu'en jouant sur l'encombrement du ligand, ainsi que sur le groupement substituant l'allyl, il est possible de limiter la formation du dimère.

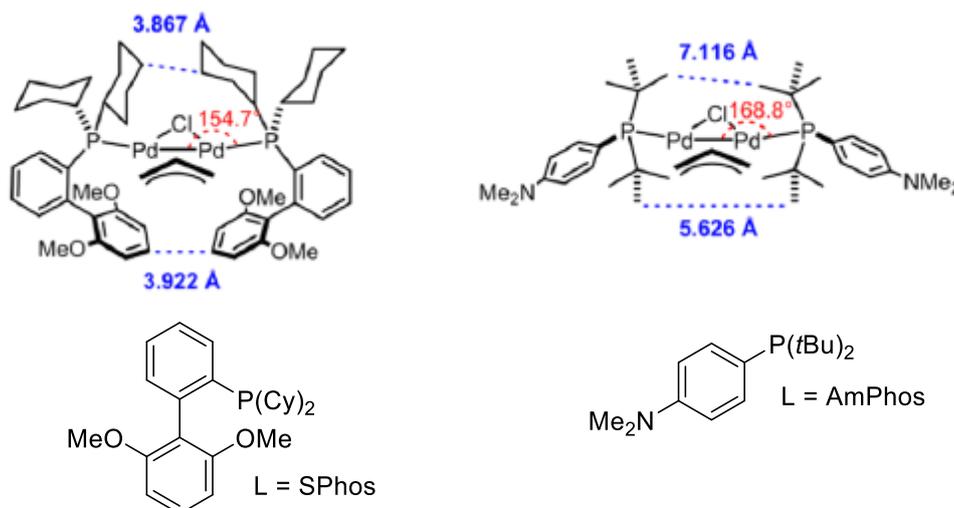


Schéma 50 – Dimères (μ -allyl)(μ -Cl)Pd₂L₂ synthétisés par Colacot et coll.⁶⁵

Colacot et son équipe montrent alors que pour des phosphines moins encombrées telles que SPhos, la formation du dimère n'a pas lieu lorsqu'on utilise un crotyle (allyl-Me), tandis qu'avec des phosphines plus encombrées (*t*BuXPhos, BrettPhos), la formation du dimère n'est jamais observée (Tableau 5).

Tableau 5 – Formation du dimère Pd(I) à partir de $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}]$			
Ligand	Groupement R substituant l'allyl	Formation du dimère	
SPhos	H	Oui	
SPhos	Me	Non	
BrettPhos	H	Non	
<i>t</i> BuXPhos	H	Non	

Sur la base de ces travaux, le choix du système {[Pd(cinnamyl)Cl]₂ + *t*BuXPhos} par Frédéric Bihel et son équipe semble donc être optimal :

- Accélération de l'étape d'activation grâce au groupement Ph substituant du cinnamyle
- Blocage de la formation du dimère de Pd(I) grâce à l'encombrement stérique du ligand *t*BuXPhos et du substituant Ph
- Génération rapide du complexe monoligandé à 12 électrons Pd⁰L

2.3 – Adaptation des conditions réactionnelles aux méthodes d’analyse du laboratoire

La réaction développée par Frédéric dans le butanol et rappelée Schéma 51 a initialement soulevé deux problématiques :

- la solubilité partielle du glucose dans le milieu, entraînant des problèmes pour mener une étude mécanistique précise
- l’emploi d’une base forte

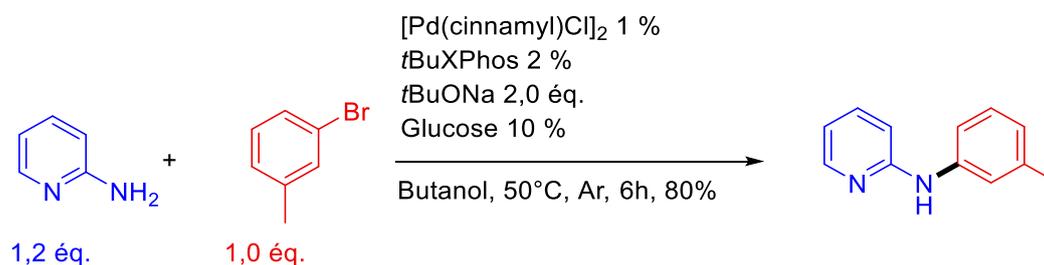


Schéma 51 – Réaction d’amination développée par Frédéric et son équipe.

Les premières recherches se sont ainsi basées sur le développement d’un système permettant de solubiliser l’ensemble des espèces et utilisant une base moins forte qu’un alcoolate. Ce dernier réagissant avec l’eau résiduelle pour donner l’ion hydroxyde, nous avons décidé de le remplacer par un sel d’hydroxyde.

L’utilisation d’un mélange de solvants butanol|eau en proportions 2|1 a alors été mis au point, permettant l’emploi de NaOH comme base et la solubilisation complète du glucose (Schéma 52).

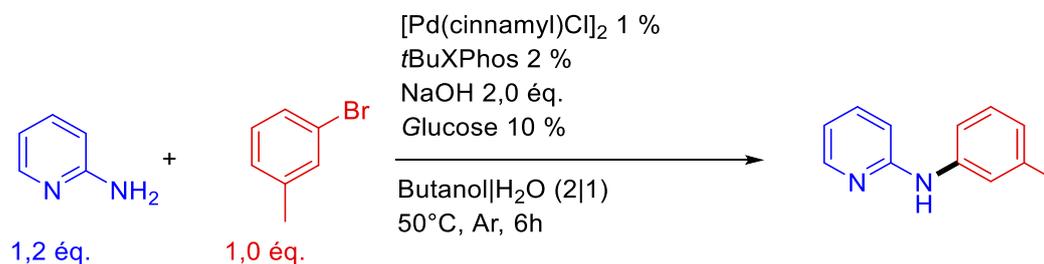


Schéma 52 - Amination de Buchwald-Hartwig dans un solvant butanol|eau (2|1)

Le système proposé permet un couplage efficace des substrats, avec des rendements supérieurs à 90 %. Néanmoins la faible miscibilité entre l’eau et le butanol entraîne la présence d’un milieu biphasique avec une phase aqueuse de volume important. Un tel milieu ne permettant pas de mener des analyses par voltamétrie cyclique ou par RMN de façon précise et

reproductible, nous avons cherché à optimiser le ratio butanol|eau. La quantité d'eau fut alors diminuée à 10 % volumique, et la base fut remplacée par KOH, plus soluble dans les alcools que son homologue NaOH. Les conditions présentées Schéma 53 ont alors été envisagées pour mener l'étude mécanistique.

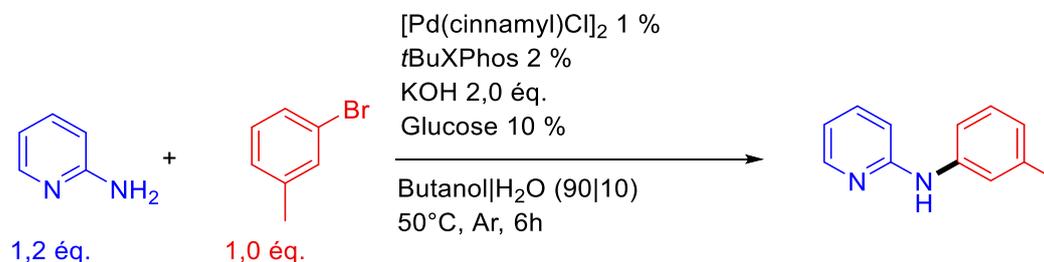


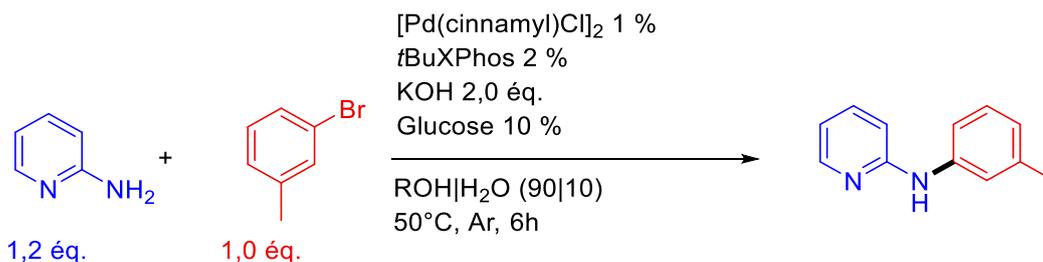
Schéma 53 - Amination de Buchwald-Hartwig dans un solvant butanol|eau (90|10)

Bien que la proportion d'eau soit faible, une petite quantité de phase aqueuse reste non miscible dans le butanol. Malgré une phase aqueuse de faible volume, ce système biphasique s'est avéré non compatible avec les analyses RMN et électrochimiques envisagées. D'une part, nous ne pouvons pas agiter au sein du tube RMN lors des acquisitions, d'autre part nous ne pouvons pas sonder l'état des deux phases simultanément en électrochimie.

Les difficultés rencontrées nous ont donc poussé à modifier le système de la réaction afin de trouver un solvant fournissant une phase homogène.

Des essais menés par Frédéric et son équipe sur différents alcools simples en proportions 90|10 avec l'eau à 50°C sont présentés Tableau 6. Ces expériences mettent en lumière plusieurs alcools fournissant d'excellents rendements et présentant le milieu homogène recherché pour l'étude. L'alcool retenu pour notre étude est l'éthanol, figurant dans la liste des solvants recommandés par les industriels.⁵⁸ Ce dernier favorise la solubilité des espèces organiques : substrats, phosphine et source de palladium, tandis que l'eau permet de solubiliser efficacement la base et le glucose.

Tableau 6 - Réaction de Buchwald-Hartwig réalisée dans un solvant alcool^(a)



Solvant ROH H ₂ O (90 10)	Rendement (%) ^(b)	Milieu
MeOH	90	Homogène
EtOH	93	Homogène
Propanol	91	Homogène
Propan-2-ol	40	Homogène
Butanol	89	Biphasique

(a) Conditions : 3-bromotoluène (1 éq. 0,229 mmol.L⁻¹), 2-aminopyridine (1,2 éq. 0,293 mmol.L⁻¹) (b) Les rendements ont été déterminés par HPLC/UV en utilisant la caféine comme étalon interne.

Une série d'expériences supplémentaires menées par l'équipe de Bihel a montré que l'emploi d'une base faible telle que K₃PO₄, Cs₂CO₃ ou Na₂CO₃ dans le solvant EtOH|H₂O (90|10) fournit des rendements nettement plus bas, respectivement 47%, 39% et 12% (conditions réactionnelles identiques à celles du Tableau 6).

Les conditions réactionnelles retenues pour le début de l'étude sont celles présentées Schéma 54.

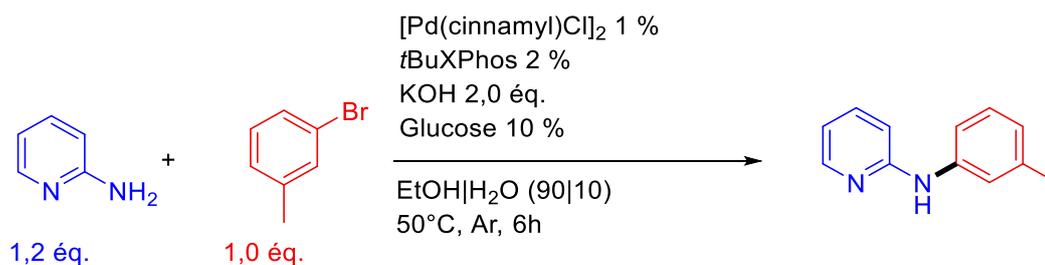


Schéma 54 – Conditions réactionnelles retenues pour le début de l'étude de la réaction de Buchwald-Hartwig dans le solvant EtOH|H₂O.

2.4 – Optimisation des conditions réactionnelles grâce au suivi cinétique de la réaction de Buchwald-Hartwig

Après avoir optimisé le système de solvants, nous avons mené une étude cinétique par spectroscopie RMN ^{19}F de la réaction de Buchwald-Hartwig dans le but d'optimiser les proportions des différentes espèces. Pour réaliser un tel suivi, nous avons utilisé comme substrat halogéné un dérivé fluoré, le *para*-fluorobromobenzène, permettant alors un suivi de la disparition du substrat et de la formation du produit de couplage par RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, comme l'illustre le Schéma 55.

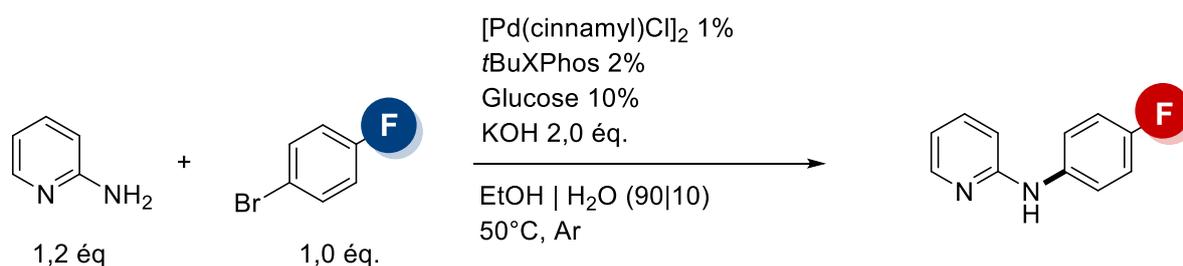


Schéma 55 – Amination de Buchwald-Hartwig avec un substrat fluoré.

Le suivi cinétique par RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de cette réaction est représenté Figure 13 et l'évolution temporelle des concentrations Figure 14. Pour déterminer les concentrations, nous avons placé dans le tube RMN un capillaire de DMSO deutéré contenant une référence fluor : le fluorobenzène. L'intégration du signal du substrat à l'instant $t = 0$ par rapport au signal du fluorobenzène dans le capillaire sert alors de référence pour la détermination des concentrations.

On observe que la réaction atteint un palier au bout de 40 minutes environ, avec un temps de demi-réaction d'environ 20 minutes. Après 60 minutes de réaction, la conversion est d'environ 58% et le rendement de 44%. Au bout de quatre heures, le rendement reste identique mais la conversion continue d'augmenter (75%).

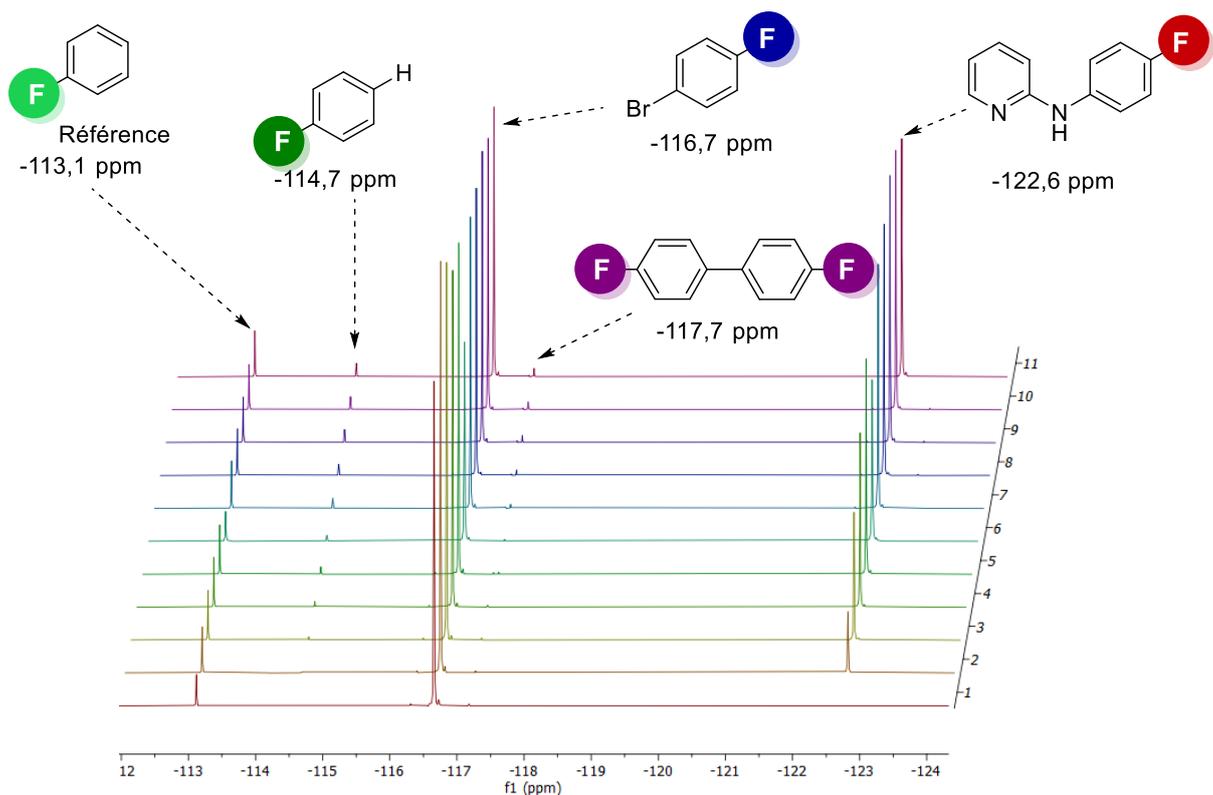


Figure 13 - Suivi cinétique par RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de la réaction de Buchwald. Conditions : solvant EtOH|H₂O (90|10), 50°C, *para*-fluorobromobenzène 0,202 mol.L⁻¹, 2-aminopyridine 0,243 mol.L⁻¹, KOH 0,404 mol.L⁻¹, [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 2,02 mmol.L⁻¹, *t*BuXPhos 4,04 mmol.L⁻¹, D-glucose 0,0202 mol.L⁻¹. Référence : fluorobenzène dans un capillaire de DMSO deutéré d⁶.

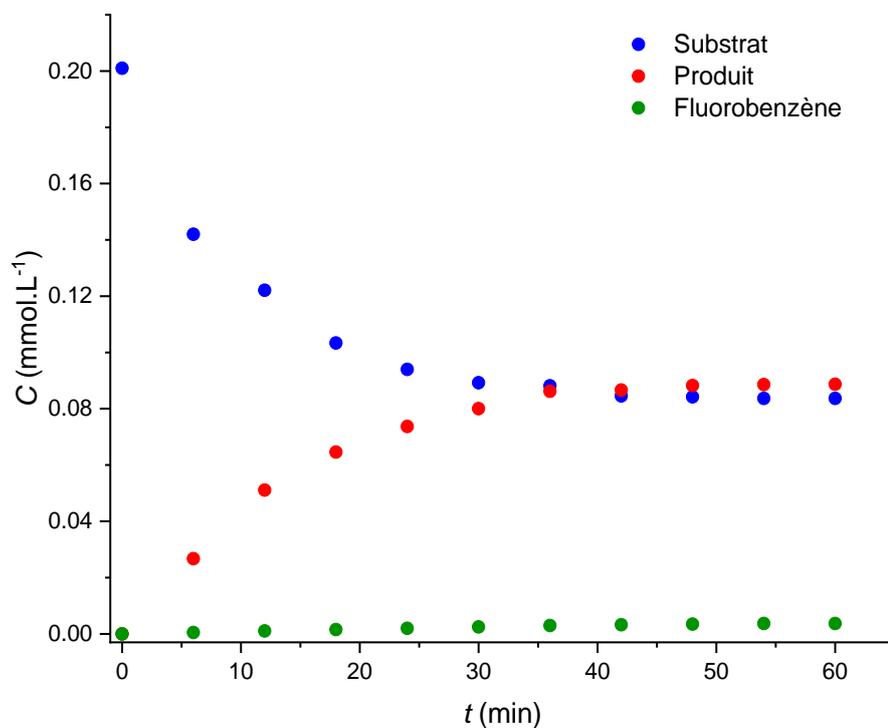


Figure 14 – Évolution des concentrations du substrat et des produits au cours du temps.

Cet écart peut s'expliquer par la formation de sous-produits tels que le fluorobenzène et le 4,4'-difluorobiphényle observés Figure 13. Cependant la quantité de fluorobenzène mesurée ne comble pas l'écart entre la conversion et le rendement, puisque l'on observe Figure 14 qu'environ 1 à 2% seulement du substrat a été converti en fluorobenzène (et encore moins en 4,4'-difluorobiphényle). Étant donné qu'aucun autre produit n'est observé, on peut supposer qu'une partie de ce composé très volatil s'évapore durant la réaction (température d'ébullition de 85 °C).

Le premier paramètre auquel nous nous sommes intéressés pour l'optimisation de la réaction est la proportion des substrats. Une augmentation de la quantité d'amine de 1,2 à 1,5 équivalents a montré à la fois une cinétique plus rapide et un rendement plus important. La Figure 15 compare l'évolution des concentrations du substrat fluoré et du produit pour une quantité d'amine plus importante. On observe alors que cette augmentation diminue le temps de demi-réaction de 10 minutes environ (20 minutes contre 10 minutes), et mène à la fois à une conversion plus importante (77%) et un rendement plus élevé (75%) au bout de 60 minutes.

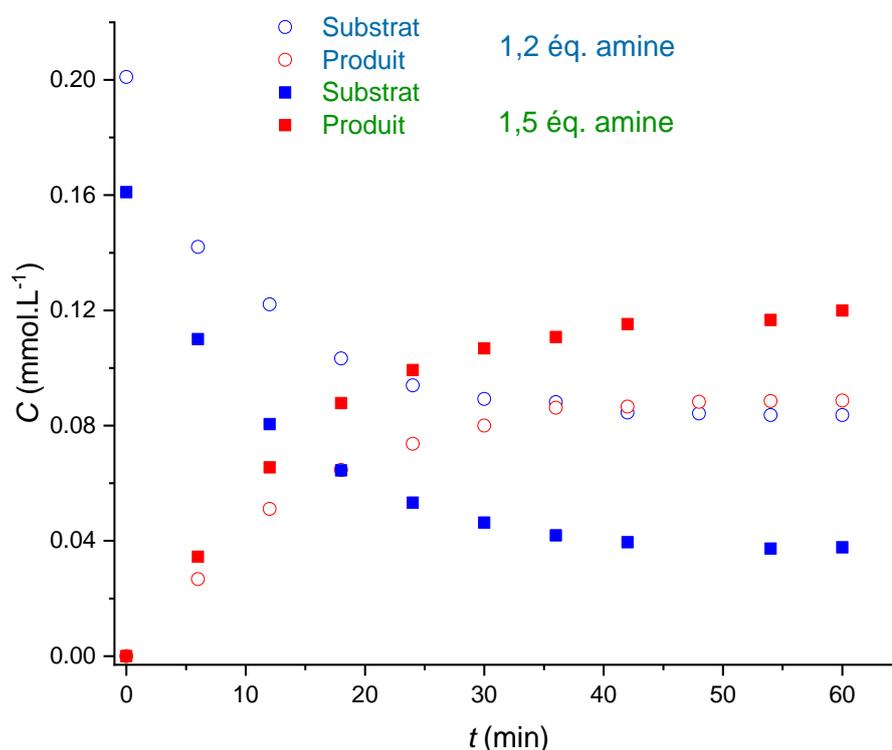


Figure 15 – Comparaison de la cinétique de la réaction de Buchwald-Hartwig pour différentes quantités d'amine. Les cercles pleins correspondent à la Figure 14. Les carrés correspondant aux conditions : solvant EtOH|H₂O (90|10), 50°C, *para*-fluorobromobenzène 0,161 mol.L⁻¹, 2-aminopyridine 0,243 mol.L⁻¹, KOH 0,322 mol.L⁻¹, [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1,61 mmol.L⁻¹, *t*BuXPhos 3,22 mmol.L⁻¹, *D*-glucose 0,0161 mol.L⁻¹.

Ainsi, l'augmentation de la quantité d'amine accélère la réaction et améliore la conversion et le rendement, résultats pouvant s'expliquer par l'accélération de l'étape d'échange de ligands au cours du cycle catalytique de la réaction de Buchwald-Hartwig.

Pour la suite de cette étude cinétique, nous retiendrons les conditions détaillées Figure 15 et résumées Schéma 56 comme **conditions de référence**.

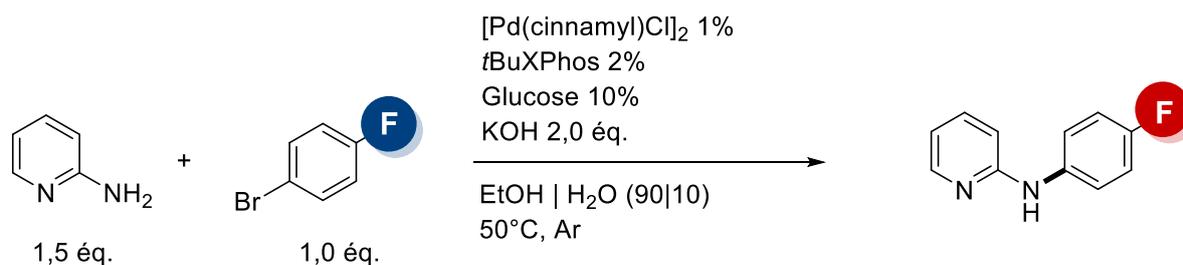


Schéma 56 – Réaction de référence pour l'étude cinétique par RMN ¹⁹F{¹H}.

La 2-aminopyridine jouant le rôle de substrat et ayant une influence sur la cinétique et l'efficacité de la réaction, nous avons souhaité voir s'il existait une compétition entre ce substrat et le produit formé. Pour le vérifier, la réaction a été réalisée en présence de 0,5 équivalent de produit introduit à l'instant initial, les résultats sont présentés Figure 16. Dans ces conditions, le temps de demi-réaction est augmenté (18 minutes), tandis que la conversion (55%) et le rendement (41%) sont nettement diminués. On en déduit alors que le produit entre en compétition avec le réactif et diminue l'activité du catalyseur.

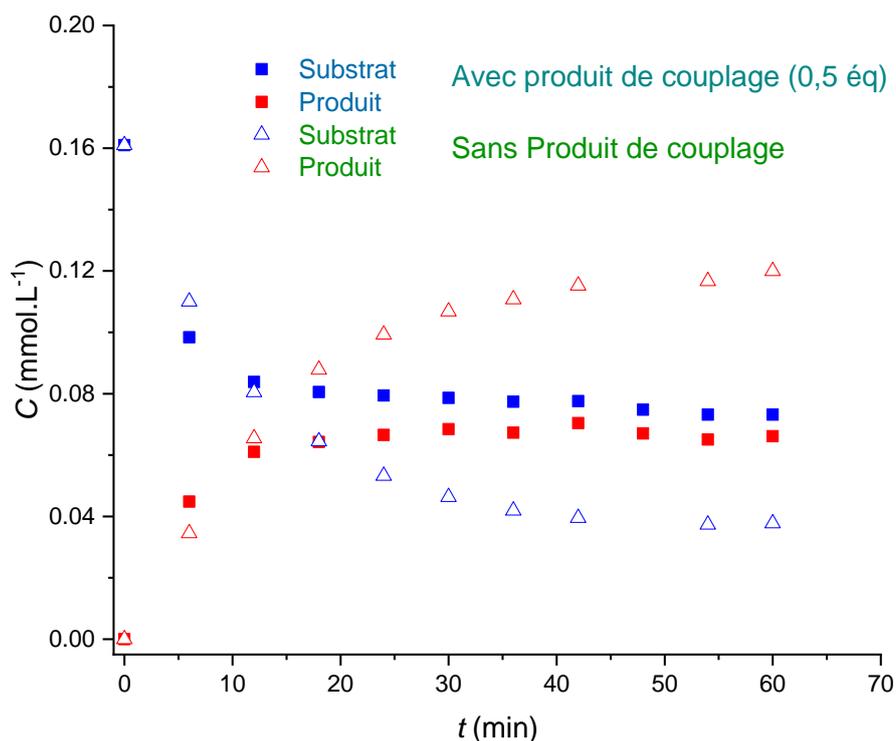


Figure 16 – Suivi cinétique de la disparition du substrat et de la formation du produit au cours du temps avec et sans produit de couplage à l'instant initial. Carrés vides : 0,5 équivalents de produit à l'instant initial. Conditions : solvant EtOH|H₂O (90|10), 50°C, *para*-fluorobromobenzène 0,161 mol.L⁻¹, 2-aminopyridine 0,243 mol.L⁻¹, KOH 0,322 mol.L⁻¹, [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1,61 mmol.L⁻¹, *t*BuXPhos 3,22 mmol.L⁻¹, D-glucose 0,0161 mol.L⁻¹, produit de couplage *N*-(4-fluorophenyl)-pyridine-2-amine 0,080 mol.L⁻¹.

L'influence des différentes espèces intervenant dans la réaction a été étudiée, les résultats sont présentés dans le Tableau 7.

Une diminution de la quantité de catalyseur, obtenue par une diminution de [Pd(cinnamyl)Cl]₂ introduit initialement, ne ralentit pas notablement la réaction : les temps de demi-réaction observés sont similaires. Néanmoins cela entraîne une perte d'efficacité de la réaction : la conversion et le rendement sont plus faibles. Ce résultat fait écho à la compétition existante entre le substrat amine et le produit de réaction : lorsque le produit est formé en quantité importante dans le milieu, celui-ci impacte l'activité du catalyseur et diminue de ce fait l'efficacité de la réaction.

L'augmentation de la quantité de phosphine améliore remarquablement la réaction. Ce phénomène peut être attribué à une meilleure stabilisation du catalyseur, qui, avec une saturation en phosphine plus importante, est moins sujet à une inhibition par le produit de couplage.

En diminuant la quantité de base à 1 équivalent, le temps de demi-réaction est nettement augmenté (30 minutes) et le rendement au bout de 60 minutes plus faible (51%).

Enfin, l'effet du glucose a été étudié en diminuant dans un premier temps sa quantité à 2%, puis en le supprimant de la réaction. Dans les deux cas, on constate que le temps de demi-réaction n'est pas sensiblement modifié, et que la conversion et le rendement de la réaction sont légèrement diminués après 60 minutes de réaction. De ces résultats, nous concluons que le glucose ne joue pas un rôle indispensable dans ces conditions et ne permet pas une amélioration significative de la réaction : il a donc été retiré. L'influence du glucose a tout de même été étudié par la suite, les résultats seront abordés en fin de chapitre dans la section 3.6.

Tableau 7 – Valeurs des temps de demi-réaction, pourcentage de conversion du substrat et rendement de la réaction mesurés par un suivi cinétique en RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de la réaction de Buchwald-Hartwig.

Paramètre modifié	Quantité	$t_{1/2}$ (min)	Conversion	Rendement
			60 min	60 min
Aucun ^(a)	/	10	77%	75%
[Pd(cinnamyl)Cl] ₂	0,5%	11	63%	62%
<i>t</i> BuXPhos	4%	3	91%	91%
KOH	1 éq.	30	62%	51%
Glucose	2%	11	73%	71%
Glucose	0%	11	73%	72%

(a) La réaction de référence est celle représentée Schéma 56.

2.5 – Bilan de l'étude cinétique et réaction d'étude retenue

Cette étude préliminaire a permis d'optimiser les conditions de la réaction initialement proposée par Frédéric et son équipe. En changeant la nature du solvant, les proportions des substrats et palladium|ligand, nous avons d'une part amélioré la cinétique de la réaction et son efficacité, et d'autre part nous nous sommes affranchis de l'utilisation du glucose. Cette modification permet de répondre à un cahier des charges similaire à celui initialement souhaité : réaliser l'amination de Buchwald-Hartwig dans des conditions les plus douces et les moins impactantes possibles, mais également d'avoir des conditions exploitables pour mener une étude mécanistique par électrochimie et par spectroscopie RMN. L'équipe de Frédéric a alors retenu les conditions présentées Schéma 57 pour développer le champ d'application de cette réaction.

L'ensemble des modifications apportées depuis la réaction initiale Schéma 46 sont présentées ci-dessous :

- les quantités de pré-catalyseur de palladium et de phosphine ont été diminuées
- le ratio phosphine: Pd est passé de 1:1 à 1,5:1, compensant la baisse de la quantité de catalyseur
- la base forte *t*BuONa a été remplacée par KOH
- le ratio entre l'amine et l'aryle halogéné a été augmenté
- le glucose a été retiré
- le butanol a été remplacé par un mélange éthanol|eau (90|10).

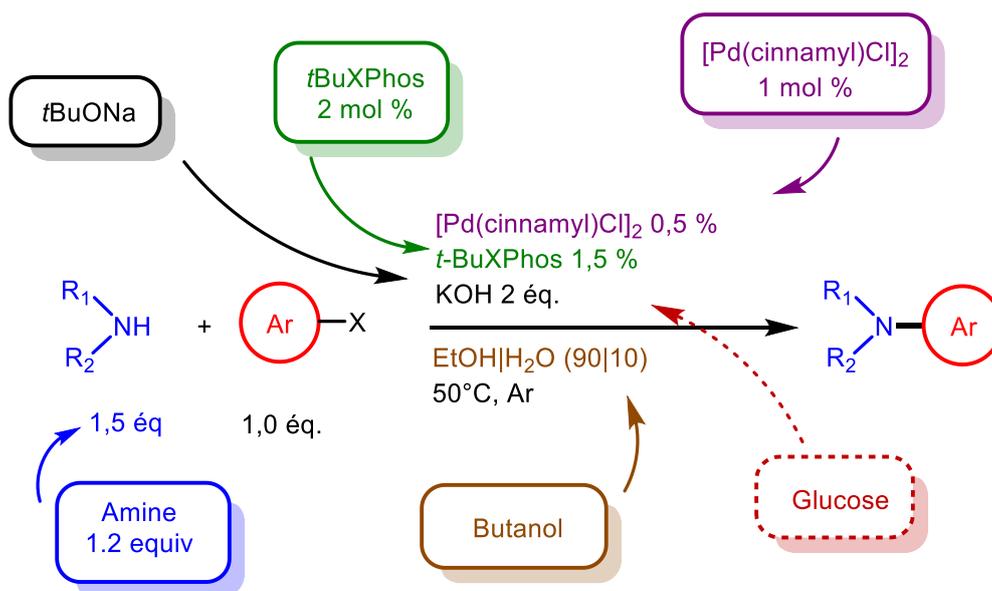


Schéma 57 – Conditions retenues par Frédéric et son équipe pour l'amination de Buchwald-Hartwig. Dans les cadres : conditions initiales.

3. Étude mécanistique

3.1 – Caractérisation de la phosphine *t*BuXPhos

La vague anodique de la phosphine *t*BuXPhos a été caractérisée dans le solvant d'étude EtOH|H₂O (90|10) (Figure 17). La phosphine seule en solution présente une vague anodique O1 à +1,25 V avec un épaulement à +1,0 V. Le solvant étant protique, cet épaulement peut s'expliquer par l'existence d'un équilibre entre la phosphine et sa forme protonée.

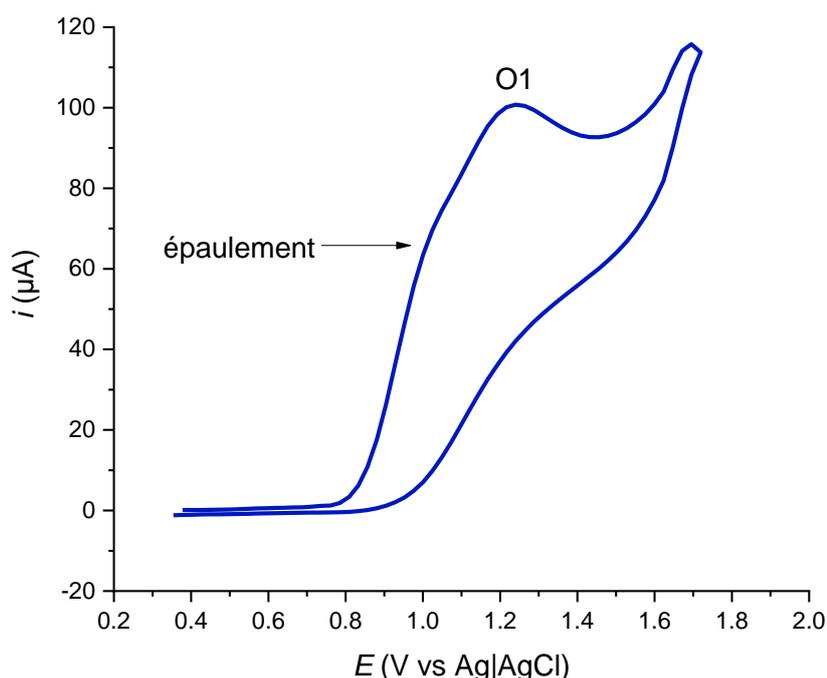


Figure 17 – Vagues anodiques d'une solution de *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹. Conditions : EtOH|H₂O (90|10) *n*Bu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, 50 °C, $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

Lorsqu'une base est ajoutée au milieu, ici KOH, la vague s'affine et son intensité croît pour donner la vague O1' à +1,15 V (Figure 18). Ce changement de forme de la vague anodique peut être attribué à la disparition de la forme protonée en présence de base, et l'augmentation de l'intensité peut être due au passage d'un mécanisme d'oxydation à un électron dans le cas de la phosphine seule, à deux électrons en présence d'une base, comme l'illustre le Schéma 58.

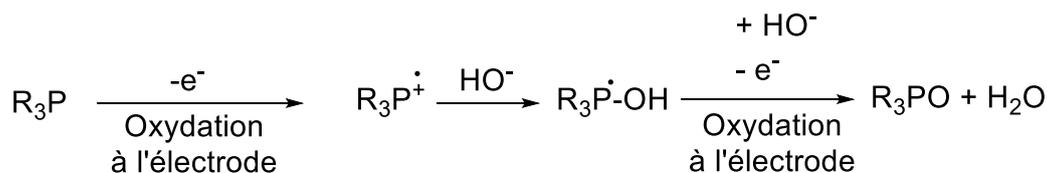


Schéma 58 – Mécanisme d'oxydation à 2 électrons de la *t*BuXPhos R₃P en présence d'une base.

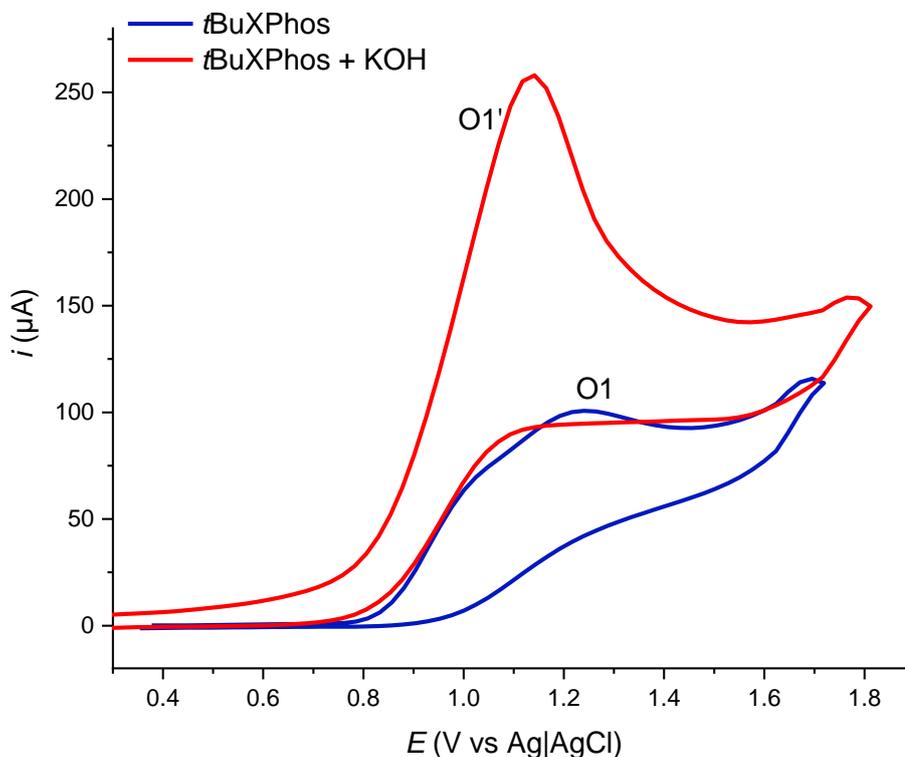


Figure 18 - Vagues anodiques d'une solution de *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹ seule, et juste après ajout de KOH 10 mmol.L⁻¹. Conditions : EtOH|H₂O (90|10), *n*Bu₄NBF₄ = 0,1 mol.L⁻¹, 50 °C, *v*_{balayage} = 0,2 V.s⁻¹, électrode de travail : carbone vitreux \varnothing = 3mm, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

En RMN ³¹P, dans le solvant EtOH|H₂O (90|10), la *t*BuXPhos présente un signal à 22,3 ppm, et son oxyde un signal à 56,8 ppm (Figure 19). En milieu basique, on observe également un changement du comportement de la phosphine : son signal est déplacé à 22,2 ppm, indiquant un léger blindage du phosphore. Cette observation va également dans le sens d'une protonation partielle de la phosphine lorsque le milieu est à pH neutre, puisque la liaison avec un hydrogène entraîne un déblindage de l'environnement électronique du phosphore.

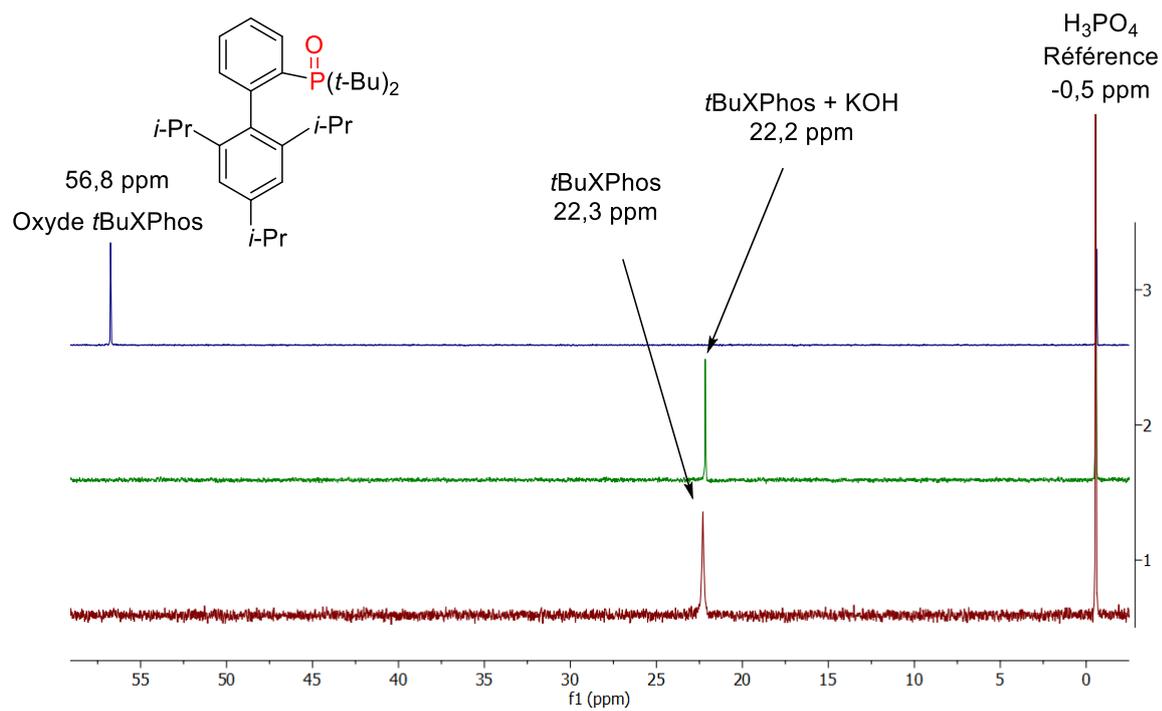


Figure 19 – *t*BuXPhos (6 mmol.L⁻¹) (1) et après ajout de KOH (10 mmol.L⁻¹) (2). Oxyde de *t*BuXPhos (3). Dans EtOH|H₂O (90|10). Référence : H₃PO₄ dans un capillaire de DMSO deutéré d⁶.

3.2 – Formation du précatalyseur $[\text{Pd}^{\text{II}}(t\text{BuXPhos})(\text{cinnamyl})\text{Cl}]$

3.2.1 – Formes cationiques des précatalyseurs : état de l'art

Pour mener à bien leur étude (évoquée section 2.2) sur les précatalyseurs $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}]$ et les dimères formés lors de l'activation, Colacot et son équipe ont synthétisé et caractérisé une large gamme de précatalyseurs avec différentes phosphines dans des solvants organiques aprotiques (Schéma 59). À partir de phosphines moyennement encombrées, ils parviennent à synthétiser facilement des complexes $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}]$ dans le THF ou le toluène. Pour des phosphines plus encombrées, notamment la $t\text{BuXPhos}$, la synthèse ne marche pas et une voie cationique est alors utilisée : par précipitation de l'ion chlorure avec un sel d'argent, ils génèrent *in situ* un complexe $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{OTf}]$ qui réagit ensuite avec la phosphine pour donner le précatalyseur désiré sous forme cationique $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{OTf}]$.

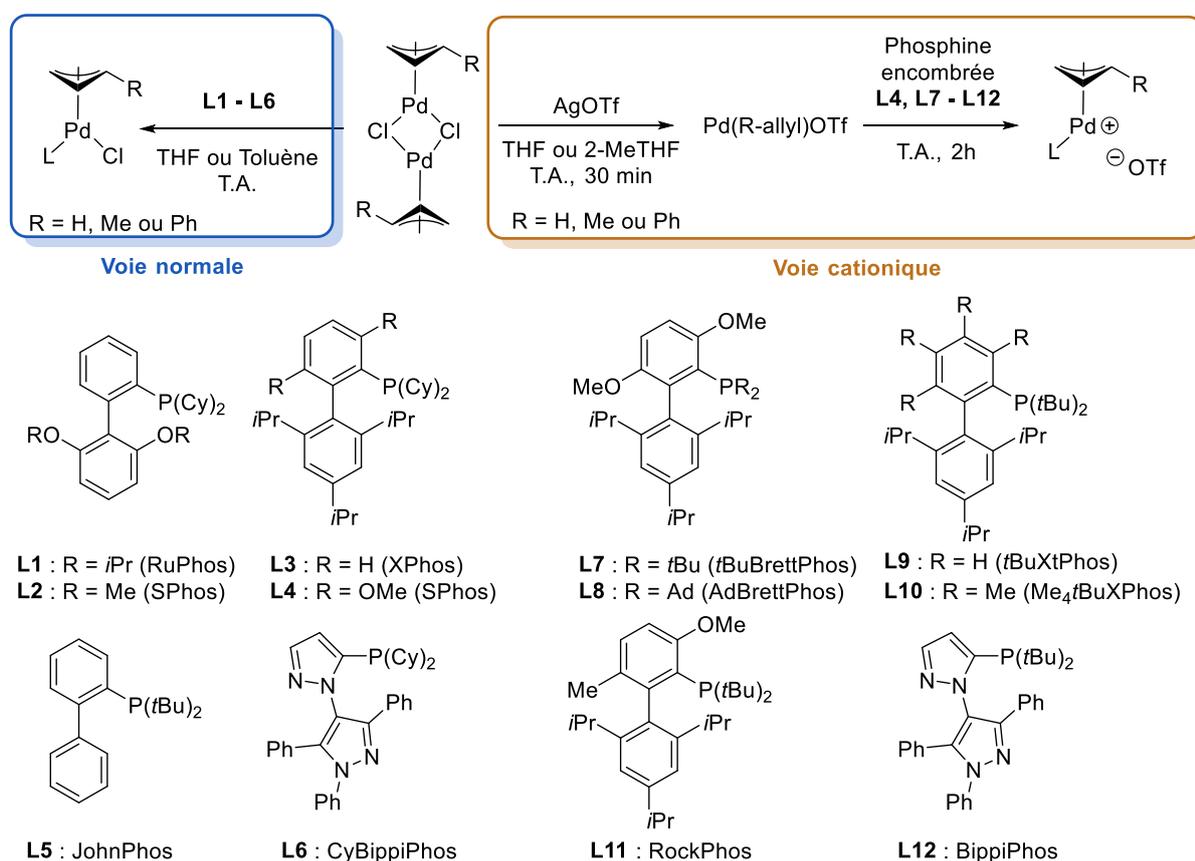


Schéma 59 – Voies de synthèse de précatalyseurs $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}]$ proposée par Colacot et coll. en 2015.⁶⁵

Dans le système de solvant EtOH|H₂O (90|10), nous observons que le dimère $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ est insoluble, mais se solubilise partiellement en présence de la $t\text{BuXPhos}$ à 25°C, et totalement à 50°C bien que le processus soit long (plusieurs dizaines de minutes). La phosphine réalise donc la rupture du dimère en se fixant au palladium, permettant la

solubilisation et la formation du pré-catalyseur de palladium(II) $[\text{Pd}(t\text{BuXPhos})(\text{cinnamyl})\text{Cl}]$, illustrée Schéma 60. Alors que l'utilisation d'un solvant apolaire aprotique nécessite l'utilisation d'un additif (AgOTf) pour former le pré-catalyseur désiré avec des phosphines encombrées, l'emploi d'un solvant protique polaire semble en permettre la formation spontanée.

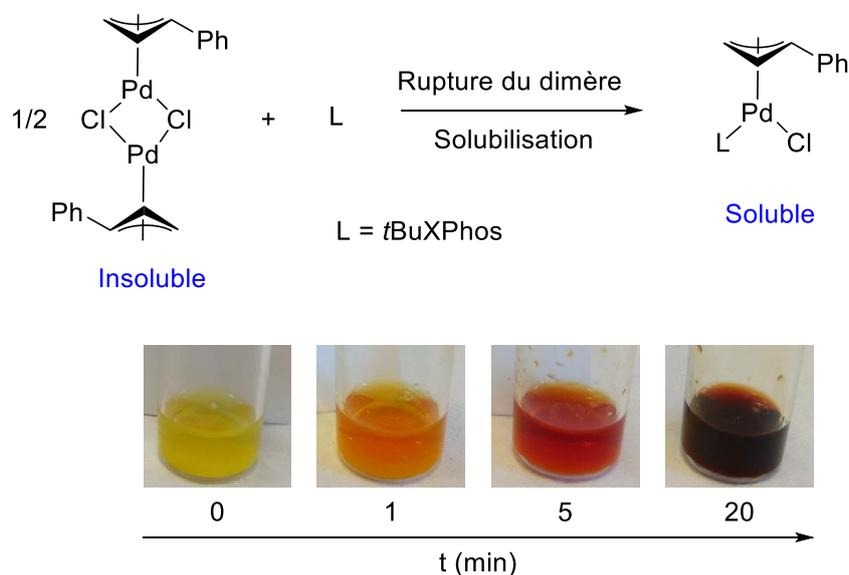


Schéma 60 – Mise en solution du dimère $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ en présence de la $t\text{BuXPhos}$.

3.2.2 – Étude conductimétrique

Au regard des travaux de Colacot et son équipe, nous nous sommes intéressés à l'état d'ionisation en solution du complexe $[\text{Pd}(t\text{BuXPhos})(\text{cinnamyl})\text{Cl}]$ obtenu. Pour cela, nous avons réalisé un suivi conductimétrique d'une solution de $t\text{BuXPhos}$ (6 éq.) et $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (1 éq.) dans $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10). Ce suivi a été réalisé à 50°C pour favoriser la solubilité des espèces, ainsi qu'avec 3 équivalents de phosphine pour 1 équivalent de forme monomère $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]$ afin de stabiliser le complexe. En effet, les complexes de palladium(II) et plus particulièrement ceux de palladium(0) sont connus pour être instables lorsqu'ils sont mis en solution plusieurs dizaines de minutes à plusieurs heures, d'autant plus si la solution est chauffée. Le phénomène couramment observé est la formation d'agrégats de palladium black (particules de palladium élémentaire), donnant lieu à des particules noires de tailles macroscopiques, insolubles en solution et visibles à l'œil nu. Travailler avec un excès de phosphine permet alors de stabiliser le complexe et retarder la formation d'agrégats⁶⁶.

La Figure 20 présente l'évolution de la conductivité au cours du temps après chaque ajout d'un incrément $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ ($0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$) + $t\text{BuXPhos}$ ($1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$) dans une solution $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10) à 50°C . Après chaque ajout, la conductivité augmente

progressivement pendant 20 minutes d'environ 13 $\mu\text{S}/\text{cm}$ jusqu'à atteindre un plateau. Cette augmentation progressive correspond au temps nécessaire pour former et solubiliser le complexe $[\text{Pd}^{\text{II}}(t\text{BuXPhos})(\text{cinnamyl})\text{Cl}]$. Après le 4^{ème} ajout, la conductivité atteint un maximum avant de diminuer de façon linéaire. Cette diminution est attribuée à la formation de palladium black, qui devient visible en solution au bout de 100 minutes environ.

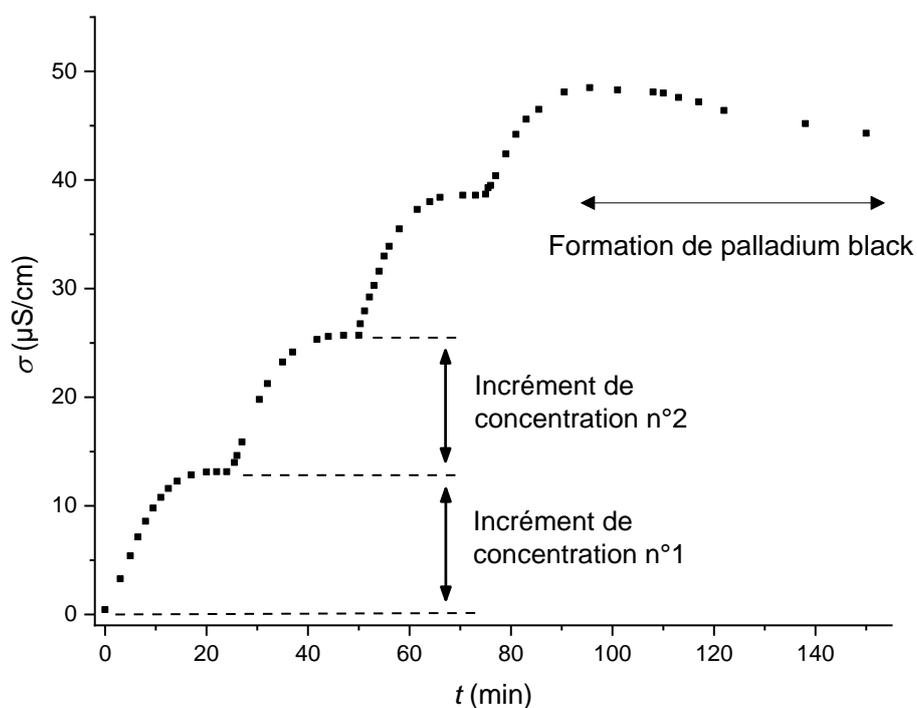


Figure 20 – Évolution de la conductivité au cours du temps par incréments de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (0,25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) + $t\text{BuXPhos}$ (1,5 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$). Conditions : $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10), 50°C, Ar.

La Figure 21 présente l'évolution de la conductivité en fonction de la concentration en $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (1 éq.) et $t\text{BuXPhos}$ (3 éq.). Une régression linéaire montre que l'on a bien une relation affine entre la conductivité et la concentration, avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0,9968$ et des points répartis aléatoirement de part et d'autre de la droite. Ce suivi conductimétrique prouve que le complexe $[\text{Pd}(t\text{BuXPhos})(\text{cinnamyl})\text{Cl}]$ se trouve sous forme cationique en solution.

Suite à ces mesures, nous avons voulu déterminer si le complexe obtenu est un électrolyte fort, *i.e.* totalement dissocié, ou bien un électrolyte faible, *i.e.* partiellement dissocié. Les Figure 22 et Figure 23 représentent respectivement les tracés de la conductivité molaire A_m en fonction de \sqrt{C} et de l'inverse de la conductivité molaire $1/A_m$ en fonction de la $C\cdot A_m$.

Le tracé Figure 22 présente deux portions de droites, avec un point d'inflexion pour la concentration $1,0 \text{ mmol.L}^{-1}$, indiquant que le comportement d'un électrolyte fort ne décrit pas correctement l'état du complexe en solution.

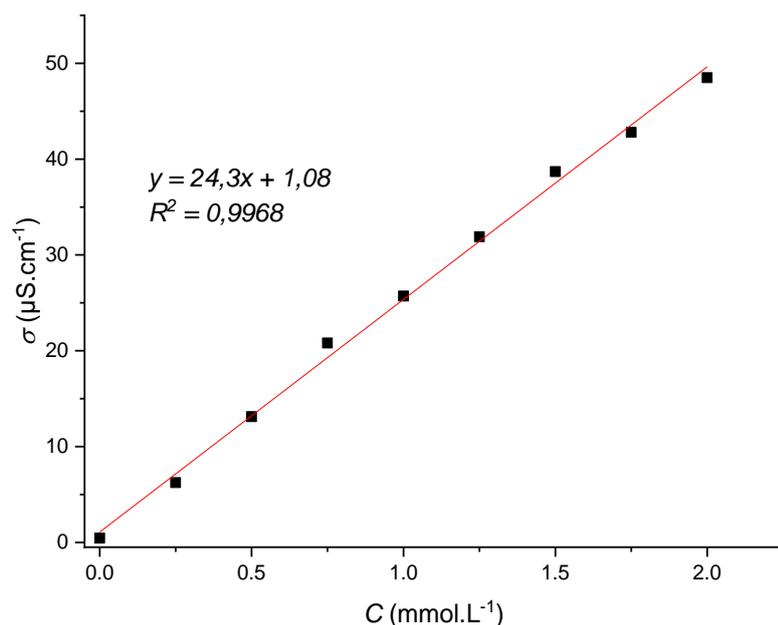


Figure 21 – Évolution de la conductivité en fonction de la concentration en $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (0,5 éq.) + *t*BuXPhos (3 éq.). Conditions : EtOH|H₂O (90|10), 50°C, Ar.

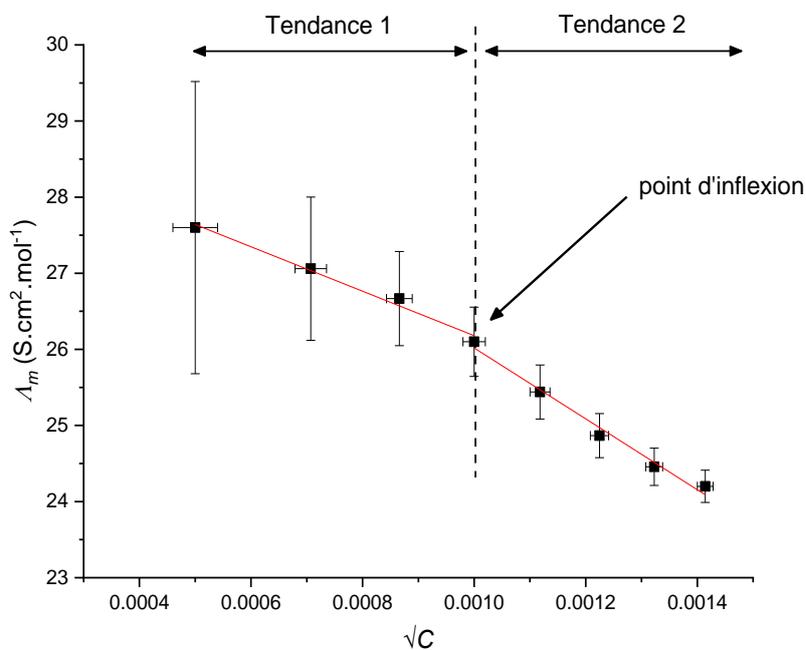


Figure 22 – Tracé de Λ_m en fonction de \sqrt{C} pour le suivi conductimétrique de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (0,5 éq.) + *t*BuXPhos (3 éq.). Incertitude déterminée : type B. Pour les faibles concentrations, l'incertitude est importante car la masse de composé introduite est faible.

A contrario, la Figure 23 présente une régression linéaire satisfaisante, avec des points répartis de part et d'autre de la droite et un bon coefficient de corrélation. Le comportement d'un électrolyte faible décrit ainsi de façon plus satisfaisante l'état du complexe en solution.

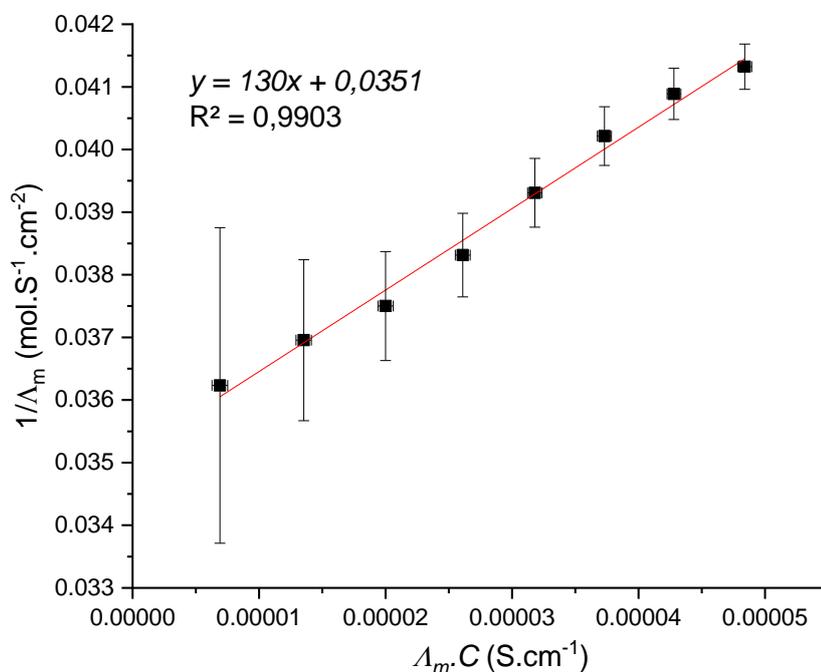


Figure 23 - Tracé de $1/\Lambda_m$ en fonction de $\Lambda_m.C$ pour le suivi conductimétrique de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (0,5 éq.) + $t\text{BuXPhos}$ (3 éq.). Incertitude déterminée : type B. Pour les faibles concentrations, l'incertitude est importante car la masse de composé introduite est faible.

À partir de ce graphique, on détermine les valeurs de la conductivité molaire à dilution infinie (ordonnée à l'origine) ainsi que la constante thermodynamique de l'équilibre de dissociation^f (Schéma 61) :

$$\Lambda_m^\circ = (28,57 \pm 0,13) \text{ S.cm}^2.\text{mol}^{-1} \text{ et } K_{diss} = (9,42 \pm 0,38).10^{-6}$$

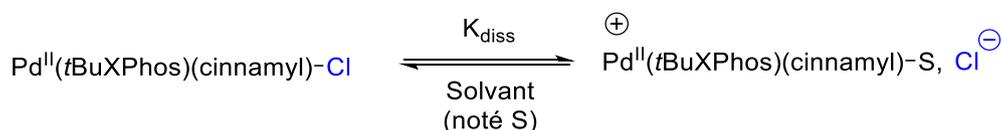


Schéma 61 - Équilibre de dissociation du précatalyseur avec sa forme cationique.

^f La détermination de ces paramètres se fait à partir de l'ordonnée à l'origine et de la pente. La description complète est présente dans le Chapitre I.

Les valeurs du coefficient de dissociation en fonction de la concentration ont alors pu être déterminées et sont présentées dans le Tableau 8. On remarque que pour des concentrations faibles, α est proche de 1, et cette valeur diminue avec une augmentation de la concentration.

Tableau 8 - Valeurs du coefficient de dissociation α en fonction de la concentration du complexe [Pd^{II}(*t*BuXPhos)(cinnamyl)Cl]

C (mmol.L ⁻¹)	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	1,75	2,0
α	0,97	0,95	0,94	0,92	0,89	0,87	0,86	0,85

Le complexe est fortement dissocié en solution, avec un taux supérieur à 0,80 pour des concentrations inférieures à 2,0 mmol.L⁻¹. À forte dilution ($C < 1$ mmol.L⁻¹), son comportement se rapproche de celui d'un électrolyte fort, tandis que pour des concentrations plus élevées il agit comme un électrolyte faible, expliquant le point d'inflexion observé Figure 22. Dans les conditions de la réaction d'amination étudiée, le palladium est introduit à une concentration d'environ 2 mmol.L⁻¹, correspondant à une dissociation supérieure à 0,80.

3.2.3 – Caractérisation par RMN ^{31}P

Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ d'une solution^g contenant le précatalyseur généré *in situ* est présenté Figure 24. Le signal large à 76,2 ppm est identique à celui pour le précatalyseur cationique $[\text{Pd}^{\text{II}}(t\text{BuXPhos})(\text{cinnamyl})\text{OTf}]$ reporté par Colactot, ce qui serait cohérent avec ce que nous observons pour la forme cationique du complexe en solution.

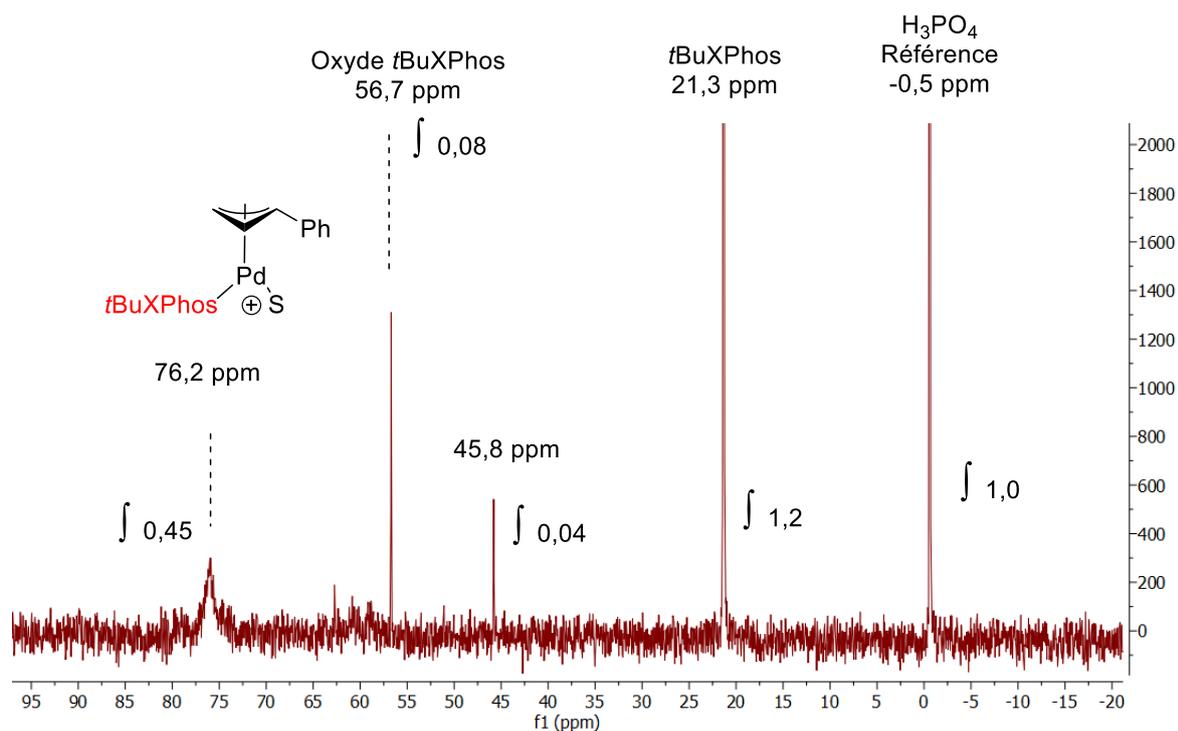


Figure 24 – Spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ d'une solution de $t\text{BuXPhos}$ ($6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) et $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ dans EtOH à 27°C . Référence : H_3PO_4 dans un capillaire de DMSO deutéré d^6 .

^g Dans le mélange EtOH|H₂O (90|10), le rapport signal/bruit à 76,2 ppm est trop faible pour distinguer un pic. Les acquisitions dans l'éthanol absolu ont montré un meilleur rapport signal/bruit, nous avons donc gardé ce solvant pour le spectre, ce qui peut expliquer la légère différence de déplacement chimique avec le solvant EtOH|H₂O.

3.2.4 – Conclusion

L'utilisation de la conductimétrie nous a permis de mettre en évidence l'existence du complexe cationique $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{cinnamyl})(t\text{BuXphos})]^+$ en solution. La force motrice de la formation du précatalyseur semble être la nature du solvant qui permet sa dissociation : l'utilisation d'un solvant polaire protique favoriserait le départ de l'anion halogénure en le solvantant plus facilement qu'un solvant apolaire aprotique comme le toluène ou le THF.

Un comportement d'électrolyte faible a été mis en évidence pour ce complexe, et les résultats associés à nos mesures sont résumés dans le Tableau 9.

Le mécanisme proposé pour la formation du précatalyseur est représenté Schéma 62 : la première étape consiste en la rupture du dimère par la phosphine, conduisant à la formation du précatalyseur, tandis que la seconde étape est la substitution du chlorure par le solvant.

Tableau 9 – Résultats de l'étude conductimétrique

Complexe	Λ_m° ($S \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{mol}^{-1}$)	K_{diss}	α (2 mmol.L ⁻¹)
$[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{cinnamyl})(t\text{BuXphos})\text{Cl}]$	$28,57 \pm 0,13$	$(9,42 \pm 0,38) \cdot 10^{-6}$	0,85

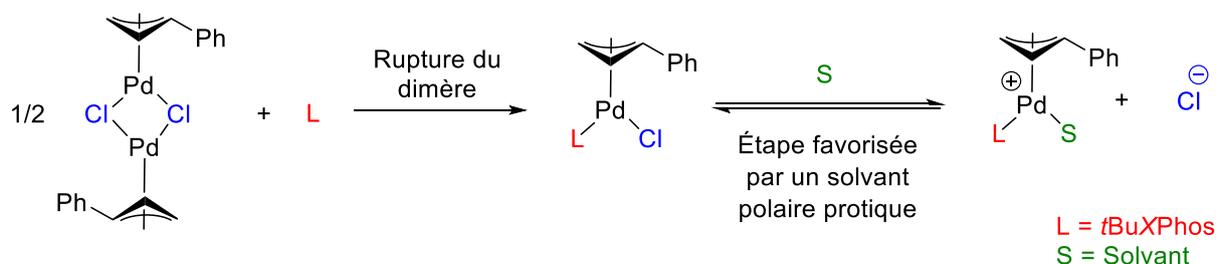


Schéma 62 – Mécanisme de formation du précatalyseur.

3.3 – Étude de l'étape d'activation

3.3.1 – Présentation de la méthodologie

Dans le but de comprendre comment est généré le complexe de palladium catalytiquement actif dans la réaction de Buchwald-Hartwig, et d'étudier le rôle de chacune des espèces qui mènent à sa formation, nous avons réalisé un double suivi du système : par RMN et voltamétrie cyclique.

Pour rappel, le mécanisme couramment accepté pour la génération d'un complexe de palladium(0) à partir d'un complexe $(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}$ en milieu basique a été présenté Schéma 26.²¹

De par sa grande réactivité, le complexe de palladium(0) généré *in situ* est hautement réactif et difficilement isolable. Prouver sa présence dans un milieu est donc un défi. Pour contourner ce problème, il est possible de piéger ce complexe : en le faisant réagir dans une réaction d'addition oxydante, on obtient un complexe de palladium(II) stable, qui est plus facile à caractériser et à isoler.

La stratégie adoptée est résumée dans le Schéma 63. La source de palladium $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$, la phosphine *t*BuXPhos et la base KOH sont ajoutés un à un dans le milieu réactionnel, et l'évolution du système est suivie par voltamétrie cyclique. Lorsque le complexe de palladium(0) est détecté, le *para*-fluorobromobenzène est ajouté afin de piéger ce dernier sous la forme d'un complexe d'addition oxydante marqué au fluor. Ce complexe a été préalablement synthétisé, isolé et caractérisé. La présence du complexe d'addition oxydante dans le milieu est alors confirmée par RMN ^{19}F , prouvant ainsi que l'espèce Pd^0L était bien présente en solution.

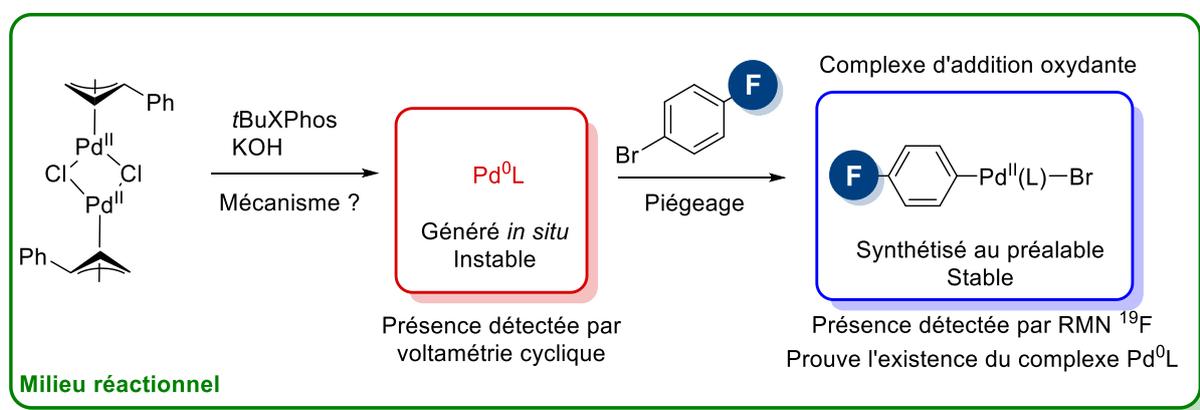


Schéma 63 – Démarche expérimentale pour l'étude de la formation du complexe de palladium(0)

3.3.2 – Synthèse et caractérisation du complexe d'addition oxydante

Comme nous venons de le préciser, la synthèse et la caractérisation du complexe d'addition oxydante sont nécessaires pour mener ensuite l'étude de la génération du Pd(0). Nous décrirons donc dans cette section la synthèse employée pour ce complexe, ainsi que sa caractérisation et son comportement dans le milieu d'étude.

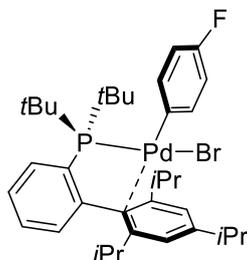


Schéma 64 – Complexe d'addition oxydante [(FPh)Pd^{II}(tBuXPhos)Br]

Une première voie de synthèse classique, mettant en jeu le complexe Pd⁰(dba)₂, a été envisagée (Schéma 65)⁶⁷, mais n'a pas permis de fournir le complexe désiré avec une pureté suffisante. Le dba reste présent dans le brut réactionnel traité, notamment sous forme libre, malgré plusieurs lavages. Alors qu'il est facile de séparer le palladium black formé au cours de la synthèse par simple filtration sur celite, le dba persiste à travers les différentes étapes de séparation et purification, nous contraignant à changer de voie de synthèse. Qui plus est, la synthèse est coûteuse en phosphine puisqu'un excès est nécessaire afin de substituer le dba coordonné au palladium.

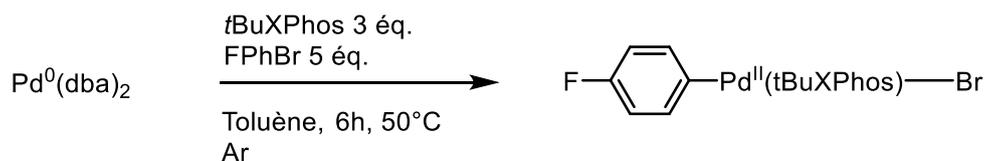


Schéma 65 – Synthèse du complexe d'addition oxydante à partir du complexe [Pd(dba)₂]

Une voie de synthèse utilisant le complexe [Pd(Cp)(allyl)] a été utilisée (Schéma 66).⁶⁸ Cette synthèse donne des sous-produits que l'on sépare facilement par précipitation du produit dans le méthyl *tert*-butyl éther.

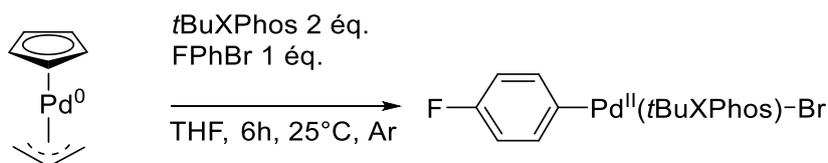


Schéma 66 – Synthèse du complexe d'addition oxydante à partir du complexe [Pd(Cp)(allyl)].

Le composé synthétisé a été analysé par spectroscopie de masse haute résolution, et une comparaison du spectre expérimental avec un spectre théorique montre que l'on a bien le produit désiré. Le maximum d'intensité est observé pour une masse de 625,2593 g.mol⁻¹, ce qui est en adéquation avec la masse théorique du fragment Figure 25.^h

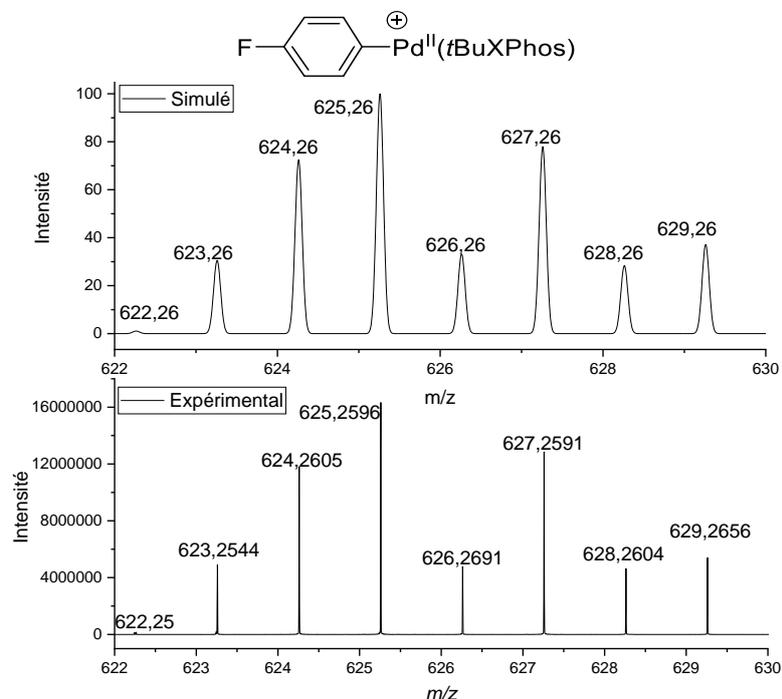


Figure 25 – Spectre simulé du fragment ionique représenté ci-dessus et spectre HRMS du complexe synthétisé centré sur le maximum d'intensité $m/z = 625,2596$.

Ce complexe en solution dans le chloroforme deutéré présente en RMN ¹⁹F{¹H} un doublet à -125,2 ppm avec une constante de couplage de 2,5 Hz et un doublet à 48,6 ppm en RMN ³¹P{¹H} couplant à 2,5 Hz, indiquant un couplage entre le fluor et le phosphore et confirmant la présence d'une seule phosphine sur le composé.

En voltamétrie cyclique, le complexe est caractérisé en réduction par une vague R2 vers -1,15 V, avec un épaulement R2' vers -0,9 V (Figure 26). Ce dernier peut être attribué à l'existence d'une forme cationique du complexe, en équilibre avec sa forme neutre et, plus facile à réduire. Pour le vérifier, nous avons ajouté dans le milieu 5 équivalents de *n*Bu₄NBr, source de bromures. On observe alors la disparition de l'épaulement, ce qui semble confirmer le caractère ionique de l'espèce responsable de R2'.

^h Il est normal en spectroscopie de masse d'observer pour le maximum d'intensité une espèce ionique. La méthode d'analyse a pour but d'ioniser le composé d'étude afin de séparer plus facilement les charges et faciliter la détection. Ainsi, nous ne pouvons pas conclure de cette analyse que le complexe synthétisé est sous forme ionique en solution.

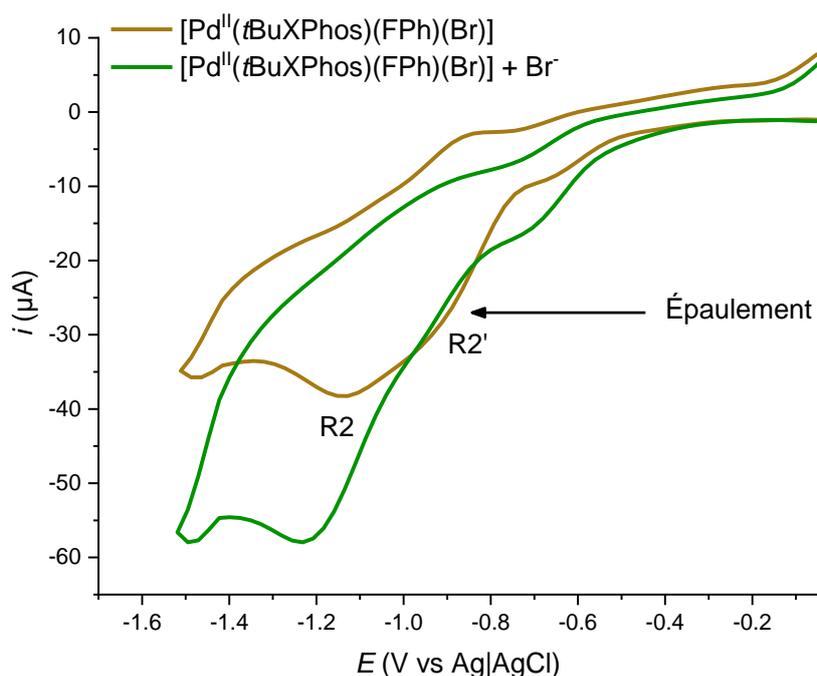


Figure 26 – Vagues cathodiques d’une solution de $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{tBuXPhos})]$ 2 mmol.L^{-1} seul et après ajout de $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ 10 mmol.L^{-1} . Conditions : $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10), $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, $50 \text{ }^\circ\text{C}$, $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : $\text{Ag}|\text{AgCl}$.

Les similitudes structurales du complexe d’addition oxydante avec le précatalyseur (même degré d’oxydation du palladium, coordination d’un halogène sur le palladium), ainsi que les observations en voltamétrie cyclique nous ont amenés à nous interroger sur l’existence d’une forme cationique du complexe en solution, ainsi que ses caractéristiques.

Pour répondre à cela, nous avons mené une étude conductimétrique similaire à celle réalisée pour le précatalyseur. La Figure 27 montre que la conductivité augmente lorsque la concentration augmente, néanmoins cela ne suit pas une tendance linéaire contrairement au complexe précédent. L’augmentation de la conductivité devient moins forte au fur et à mesure que la concentration en complexe augmente. Cela peut s’expliquer par un comportement d’électrolyte faible du complexe, avec un taux de dissociation qui diminue au fur et à mesure que la concentration augmente.

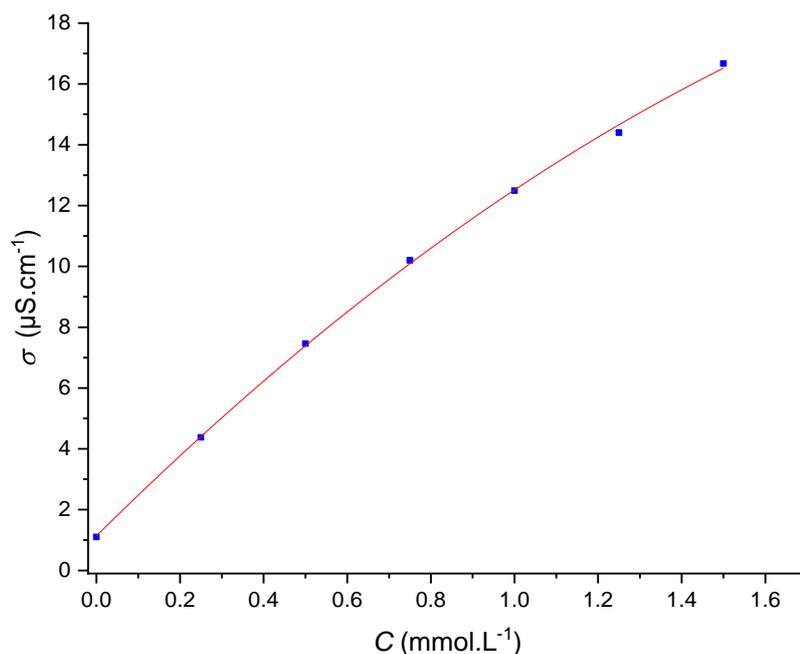


Figure 27 – Évolution de la conductivité en fonction de la concentration en complexe [(FPh)Pd(*t*BuXPhos)Br]. Conditions : EtOH|H₂O (90|10), 50°C, Ar.

Pour le vérifier, nous avons tracé respectivement Figure 28 et Figure 29 la conductivité molaire Λ_m en fonction de \sqrt{C} et $1/\Lambda_m$ en fonction de $\Lambda_m.C$. On constate que l'on obtient une régression linéaire bien plus satisfaisante dans le cas du comportement d'un électrolyte faible Figure 29 ($R^2 = 0,9820$) que celui d'un électrolyte fort ($R^2 = 0,9543$) Figure 28. Le complexe d'addition oxydante est donc en solution partiellement dissocié et est en équilibre avec sa forme cationique (Schéma 67).

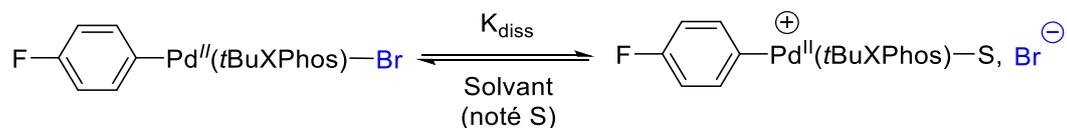


Schéma 67 – Équilibre de dissociation du complexe d'addition oxydante avec sa forme cationique.

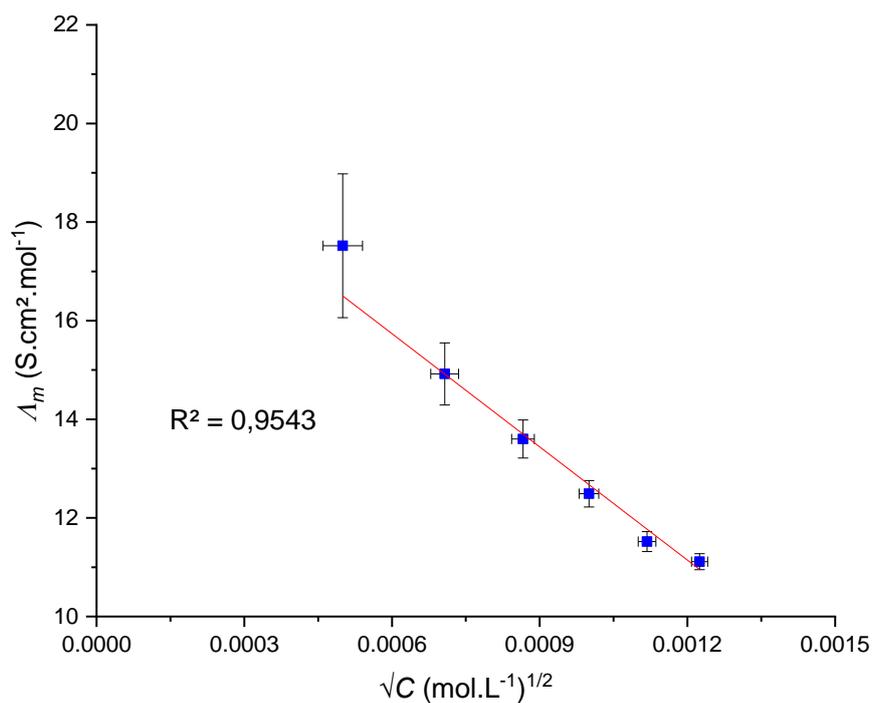


Figure 28 - Tracé de Λ_m en fonction de \sqrt{C} pour le suivi conductimétrique du complexe [(FPh)Pd(*t*BuXPhos)Br]. L'incertitude est de type B.

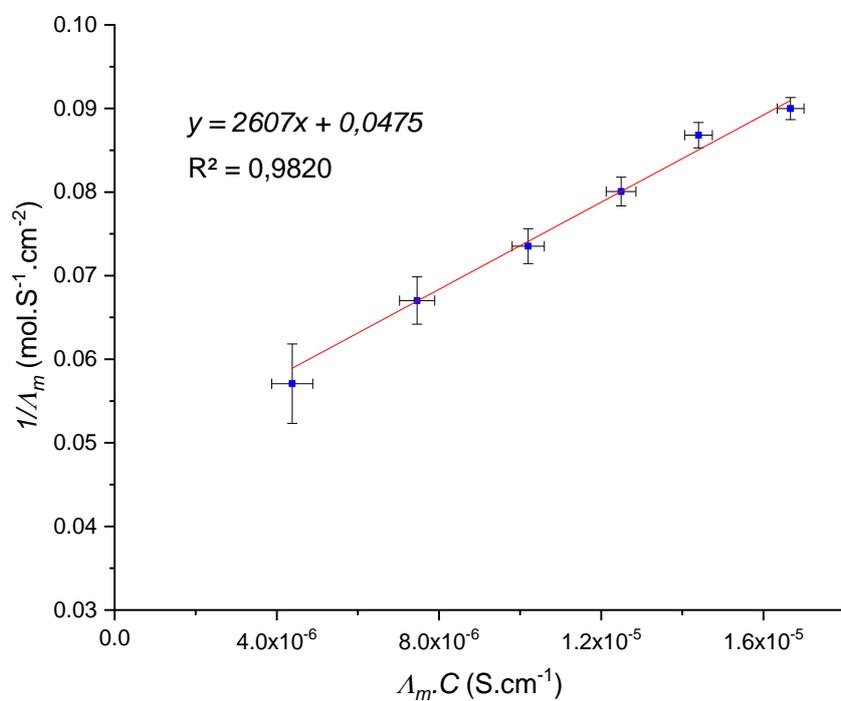


Figure 29 - Tracé de $1/\Lambda_m$ en fonction de $\Lambda_m.C$ pour le suivi conductimétrique du complexe [(FPh)Pd(*t*BuXPhos)Br]. L'incertitude est de type B.

La régression linéaire Figure 29 permet de déterminer la valeur de la constante thermodynamique de l'équilibre dissociation et de la conductivité molaire à dilution infinie :

$$\Lambda_m^\circ = (21,05 \pm 1,08) \text{ S.cm}^2.\text{mol}^{-1} \text{ et } K_{diss} = (8,65 \pm 0,734). 10^{-7}$$

Les valeurs du coefficient de dissociation α du complexe en fonction de la concentration ont pu être calculées à partir de ces données et sont reportées Tableau 10. Pour de faibles concentrations, le complexe est fortement dissocié, avec $\alpha = 0,83$ pour $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, mais ce dernier diminue fortement lorsque la concentration augmente, allant jusqu'à $\alpha = 0,53$ pour une concentration de $1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$. Ainsi, lorsque la concentration augmente, l'interaction entre les ions en solution devient de plus en plus forte, diminuant alors le coefficient de dissociation du complexe. Ce résultat confirme le comportement observé pour l'évolution de la conductivité en fonction de la concentration.

Tableau 10 – Valeurs du coefficient de dissociation α en fonction de la concentration du complexe d'addition oxydante

C (mmol.L⁻¹)	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5
α	0,83	0,71	0,65	0,59	0,55	0,53

Dans le système de solvant EtOH|H₂O (90|10), le complexe présente un signal large en RMN ¹⁹F{¹H} tandis qu'aucun signal n'est observé en RMN ³¹P{¹H}. Au vu de l'étude conductimétrique, la largeur du pic peut être attribuée à l'équilibre existant entre la forme cationique et neutre, tandis que l'absence de signal en RMN du phosphore est probablement dû à la faible solubilité du composé additionnée de la faible sensibilité de ce noyau en RMN.

En milieu basique, le signal du complexe passe à -123,6 ppm, lié au remplacement de l'halogénure par l'ion hydroxyde (Figure 30).

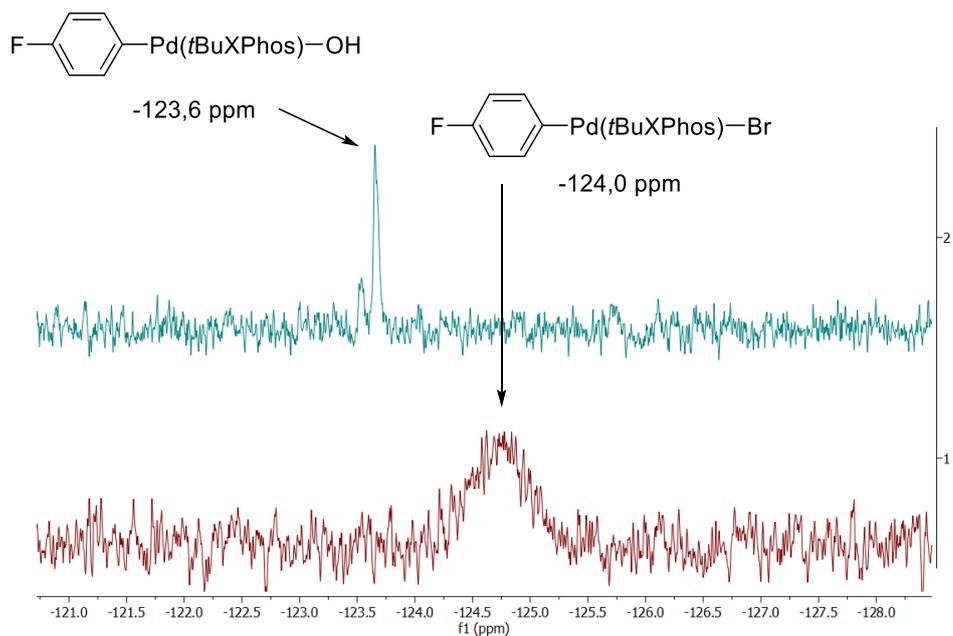


Figure 30 – Spectres RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ du complexe d'addition oxydante 2 mmol.L^{-1} (**1**), après ajout de $\text{KOH } 10 \text{ mmol.L}^{-1}$ (**2**) dans $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O} (90|10)$.

3.3.3 – Génération du palladium(0)

3.3.3.1 – Étude électrochimique et spectroscopique

Nous allons voir dans cette partie quelles sont les conditions nécessaires pour activer le précatalyseur $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{tBuXPhos})(\text{cinnamyl})\text{Cl}]$ et générer le complexe $[\text{Pd}^0(\text{tBuXPhos})]$ (Schéma 68).

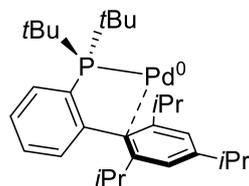


Schéma 68 – Complexe de palladium(0) lié à une *tBuXPhos*

Afin de s'assurer que le milieu est sous atmosphère inerte, un blanc de la solution est effectué pour contrôler la quantité de dioxygène. Le dioxygène dissout initialement dans la solution présente en réduction une vague cathodique irréversible R0 à -0,95 V, qui disparaît après un bullage abondant d'argon dans la solution pendant une dizaine de minutes (Figure 31). L'ion superoxyde généré à l'électrode réagit rapidement avec un proton pour donner le radical $\text{HOO}\cdot$ qui se réduit ensuite à l'électrode pour former l'anion HOO^- . Ce dernier se protone alors pour donner H_2O_2 . Ce mécanisme dans lequel est impliqué l'anion superoxyde explique l'irréversibilité observée.

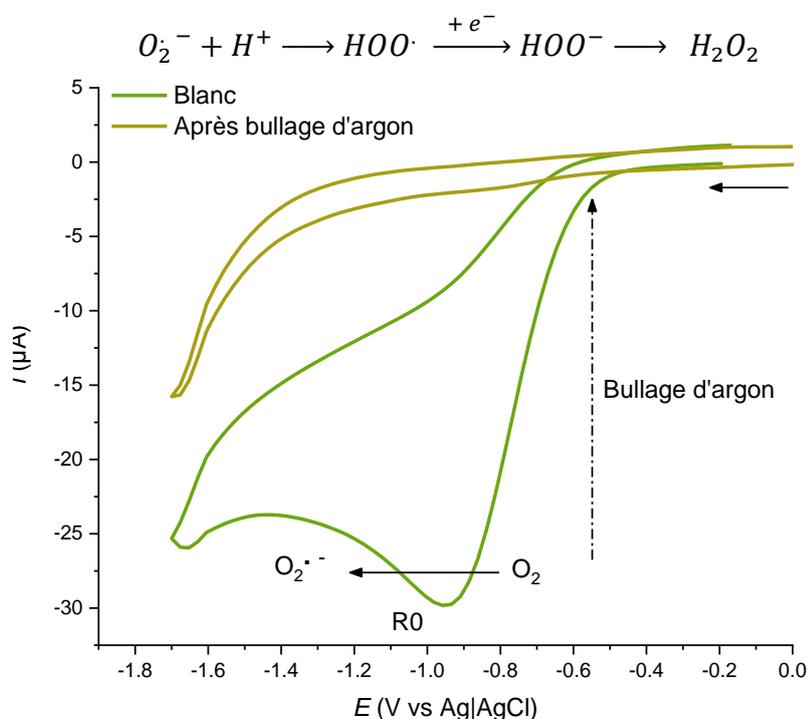


Figure 31 - Vague cathodique d'un blanc d'une solution de $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) dans $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10) avant et après bullage d'argon. électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : $\text{Ag}|\text{AgCl}$.

Le complexe $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ est ajouté à une solution contenant la phosphine *t*BuXPhos seule (3 éq.) à 50 °C. Un suivi voltamétrique de la solution est effectué au fur et à mesure de la solubilisation des composés. En oxydation, aucun changement significatif des vagues anodiques est observé comparé à la phosphine seule (Figure 32).

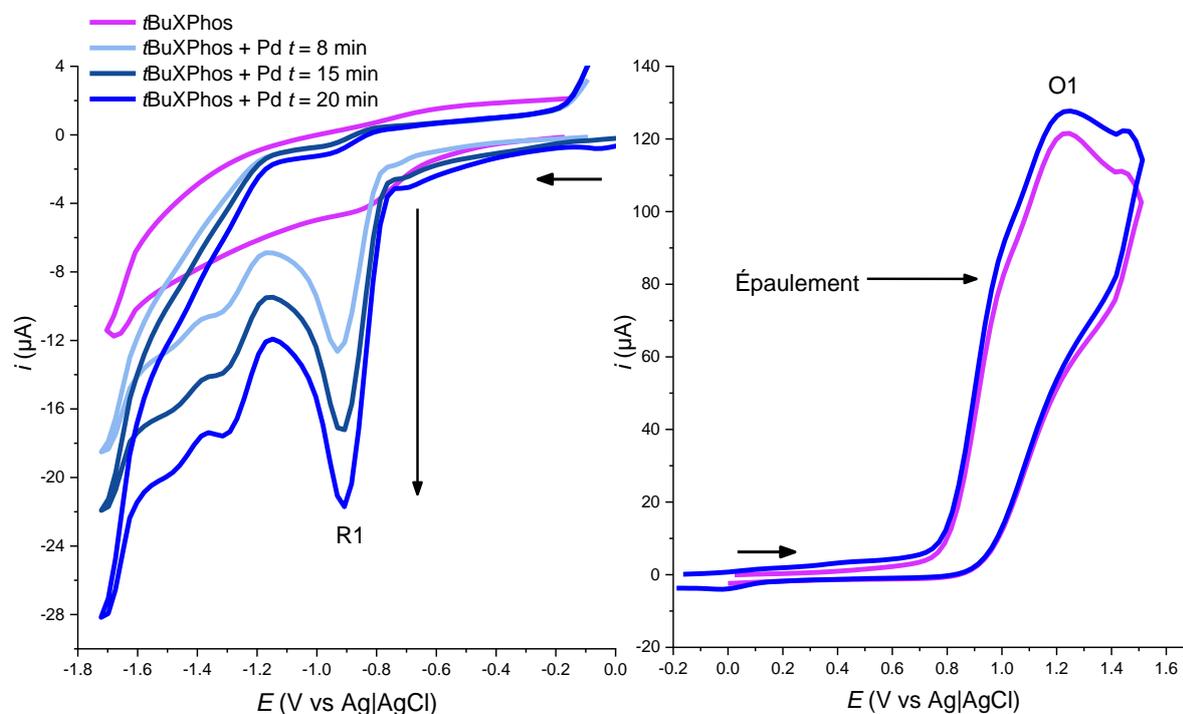


Figure 32 - Vagues cathodiques (gauche) et anodiques (droite) d'une solution de *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹, et après ajout de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ 1 mmol.L⁻¹. Solvant : EtOH|H₂O (90|10), *n*Bu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, 50 °C, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

Au niveau des vagues cathodiques, on observe l'augmentation progressive de la vague R1 à -0,9 V suite à l'ajout du complexe $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$. De manière analogue au suivi conductimétrique, l'intensité de cette vague augmente au cours du temps, traduisant la lente solubilisation (20 minutes environ) du complexe $[\text{Pd}(\textit{t}\text{BuXPhos})(\text{cinnamyl})]^+$ ¹.

De manière à reproduire l'excès de base de la réaction de Buchwald-Hartwig, un excès de KOH est ajouté à la solution. Lorsque 5 équivalents de base sont ajoutés dans le milieu : on observe moins d'une minute après l'ajout la disparition de la vague cathodique R1, et en oxydation l'apparition d'une vague de forte intensité O2 à +0,13V, ainsi qu'une vague O2' faiblement intense (Figure 33). Quelques minutes plus tard, on observe la disparition de la vague

¹ On se situe dans une gamme de concentration où le coefficient de dissociation est supérieur à 0,8.

O2', corrélée avec une légère augmentation de l'intensité de la vague O2. À ce stade, nous sommes dans les conditions classiques d'activation des complexes $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}^{\text{II}}(\text{L})\text{Cl}]$ (Schéma 26), et le faible potentiel d'oxydation de la vague O2 semble indiquer que c'est un complexe de palladium(0) qui en est à l'origine. Des expériences complémentaires ont permis d'identifier la vague O2' comme une vague de redissolution anodique (liée à une couche de passivation). Nous reviendrons sur l'origine de cette vague dans la section suivante.

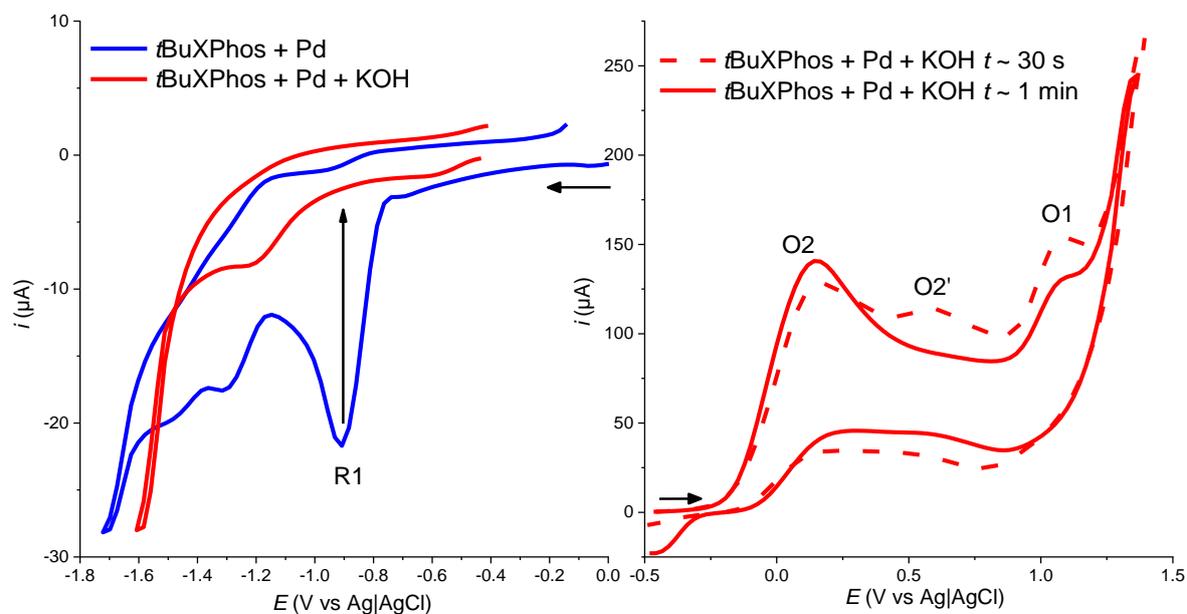


Figure 33 - Évolution des vagues anodiques (droite) et cathodiques (gauche) d'une solution de $t\text{BuXPhos}$ 6 mmol.L^{-1} et $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ 1 mmol.L^{-1} (bleue), après l'addition de KOH 10 mmol.L^{-1} (rouge). Solvant : $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10), $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, $50 \text{ }^\circ\text{C}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3 \text{ mm}$, contre électrode : platine, référence : $\text{Ag}|\text{AgCl}$.

Afin de vérifier la présence du complexe de $[\text{Pd}^0(t\text{BuXPhos})]$ en solution, 10 équivalents de *para*-fluorobromobenzène ont été ajoutés à la solution. Quelques minutes après l'ajout, la vague O2 a totalement disparu, et seule la vague O1 persiste (Figure 34), validant l'hypothèse que O2 est liée à la présence d'un complexe de $\text{Pd}(0)$, et que ce dernier réagit avec l'aryle bromé.

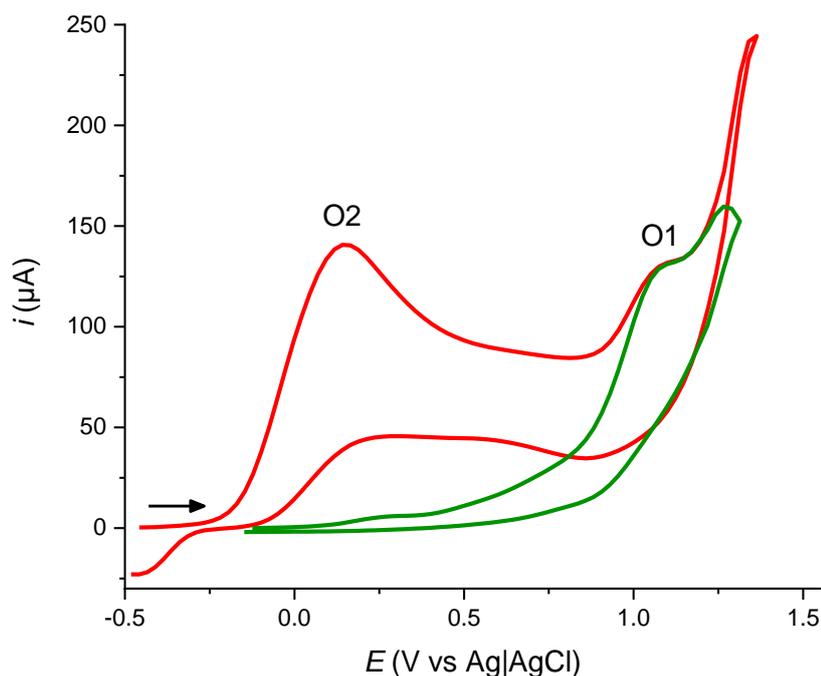


Figure 34 - Evolution des vagues anodiques d'une solution de *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹, [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1 mmol.L⁻¹ et KOH 10 mmol.L⁻¹ (rouge), et 3 min après ajout de *para*-fluorobromobenzène 20 mmol.L⁻¹ (verte). Solvant : EtOH|H₂O (90|10), *n*Bu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, 50 °C, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3$ mm, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

Pour confirmer que la disparition de O2 est liée à la formation d'un complexe d'addition oxydante, nous avons réalisé un spectre RMN ¹⁹F de la solution après ajout de l'aryl bromé (Figure 35). On observe le pic caractéristique du complexe d'addition oxydante vers -123,6 ppm, mais également la présence de sous-produits. Des ajouts de fluorobenzène puis de 4,4'-difluorobiphényle dans le tube RMN ont permis d'identifier respectivement leurs présences à -114,7 ppm et -117,3 ppm. La formation de ces sous-produits est néanmoins peu gênante puisque lors de l'étude cinétique sur la réaction de Buchwald-Hartwig (section 2.4), ils ont été formés en faibles quantités. En effet, dans les conditions de la réaction, lorsque le complexe d'addition oxydante se forme, il peut immédiatement réagir avec l'amine pour continuer le cycle catalytique. En revanche, les conditions analytiques utilisées ici ne le permettent pas. N'ayant pas de partenaire nucléophile, le complexe d'addition oxydante peut se décomposer spontanément pour donner le fluorobenzène par protodémétallation, ou bien le biaryle par échange de ligand entre 2 complexes de Pd. Un mécanisme de formation de ces deux composés est proposé Schéma 69.

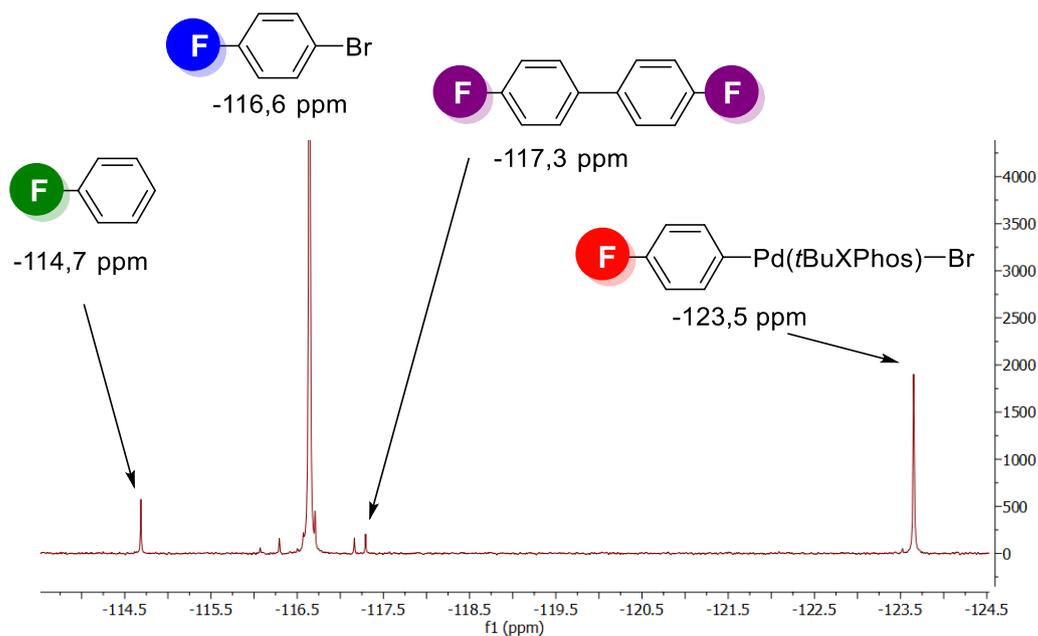


Figure 35 – Spectre RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de la solution Figure 34 après ajout du *para*-fluorobromobenzène.

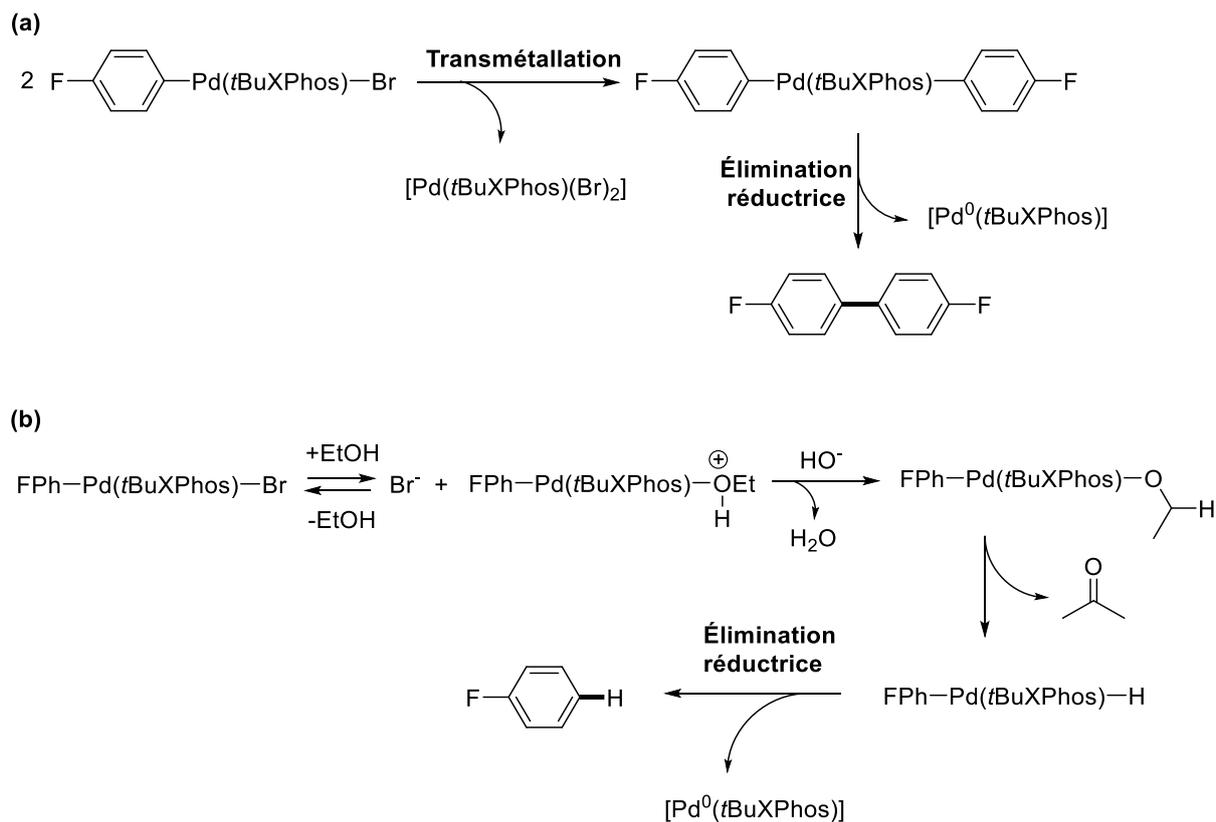


Schéma 69 – Proposition de mécanisme pour la formation du 4,4'-difluorobiphényle (a) et du fluorobenzène (b).

L'apparition rapide de la vague O2 ainsi que la disparition de R1 après l'ajout de KOH vont dans le sens d'un mécanisme d'activation impliquant la base. Pour confirmer son rôle essentiel dans la génération du complexe de palladium(0), nous avons mené une étude RMN ^{19}F . On observe Figure 36 qu'une solution contenant la phosphine, la source de palladium et le *para*-fluorobromobenzène présente un seul pic : celui de l'aryle fluoré, confirmant qu'aucun complexe d'addition oxydante n'est présent, et donc qu'aucun complexe de palladium(0) n'a été généré. Lorsque KOH est ajouté, le pic du complexe d'addition oxydante à -123,6 ppm apparaît, confirmant que le complexe de palladium(0) a été formé et que la base est indispensable pour y parvenir.

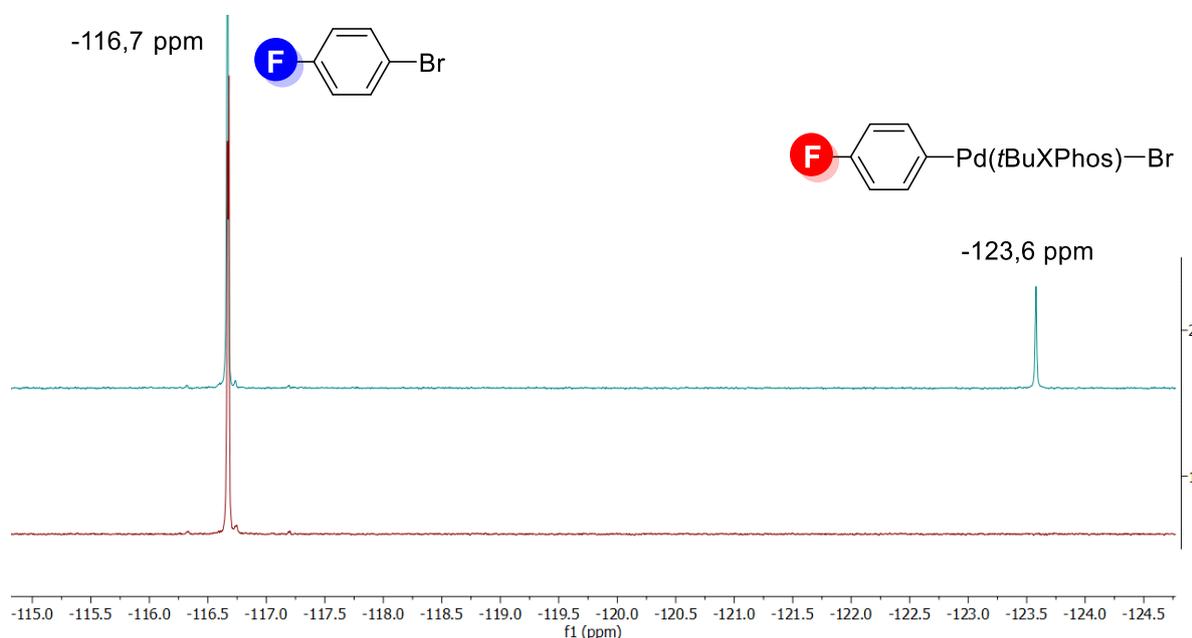


Figure 36 - Spectres RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ d'une solution de *t*BuXPhos 6 mmol.L $^{-1}$, $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ 1 mmol.L $^{-1}$, *para*-fluorobromobenzène 20 mmol.L $^{-1}$ (1) après ajout de KOH 10 mmol.L $^{-1}$ (2). Conditions : EtOH|H $_2$ O (90|10), 50°C.

3.3.3.2 – Mise en évidence d'un phénomène de passivation

Nous allons maintenant revenir sur l'origine de la vague O2', qui a été évoquée plus haut. Pour cela, on se replace dans les conditions du système Figure 33 lorsque le palladium(0) vient d'être généré.

L'hypothèse est alors la suivante : lors de l'oxydation à l'électrode du Pd(0) en Pd(II) (vague anodique O2), une couche de passivation se crée sur l'électrode (dépôt solide), qui s'oxyde ensuite lorsque le potentiel augmente, laissant apparaître la vague anodique O2'. On parle de **vague de redissolution** anodique.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons effectué une électrolyse à un potentiel légèrement supérieur au potentiel de pic de O2, afin de créer une couche de passivation importante. Nous avons ensuite comparé par voltamétrie cyclique le comportement du système avant et après cette électrolyse.

L'électrolyse a été réalisée par chronoampérométrie sur électrode tournante au potentiel +0,3 V, jusqu'à ce que l'intensité devienne nulle. Le résultat est reporté Figure 37. On voit que le courant diminue progressivement, pour devenir presque nul après 20 minutes.

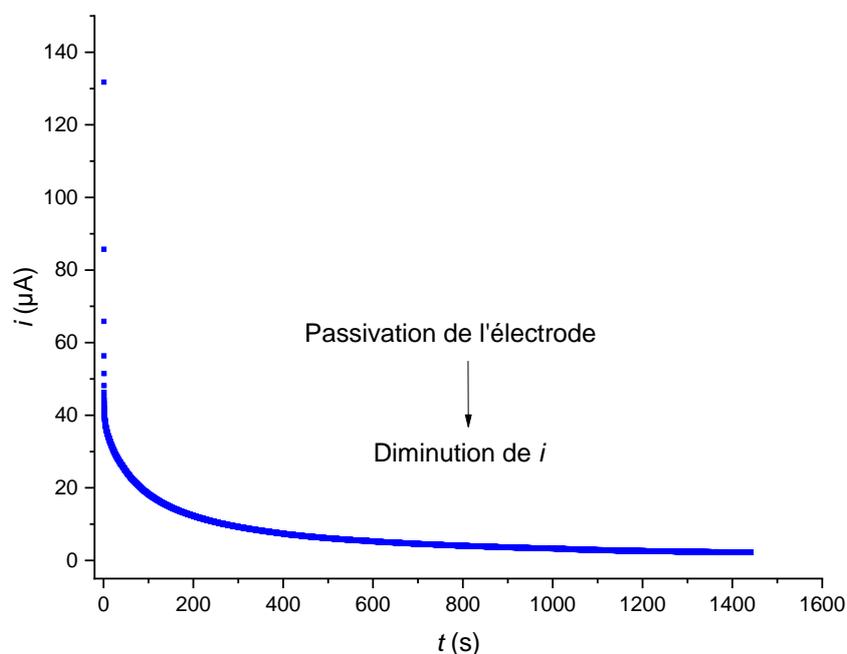


Figure 37 – Chronoampérométrie sur une solution de Pd(0) généré à partir de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ 1 mmol.L^{-1} , $t\text{BuXPhos}$ 6 mmol.L^{-1} , KOH 10 mmol.L^{-1} dans $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10). Conditions : $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 0,1 mol.L^{-1} , électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : $\text{Ag}|\text{AgCl}$, $E_{\text{appliquée}} = 0,3 \text{ V vs Ag}|\text{AgCl}$, $\omega = 1000 \text{ tr.min}^{-1}$.

La Figure 38 présente l'évolution des vagues anodiques avant et après l'électrolyse. On observe que suite à l'électrolyse, la vague anodique O2 a totalement disparu au profit de la vague O2'. Une nouvelle acquisition après un polissage rigoureux de l'électrode entraîne la disparition de O2' (Figure 38 courbe bleue). On en conclut que la vague O2' observé après

chronoampérométrie est bien liée à un dépôt solide à l'électrode qui s'est formé durant l'électrolyse.

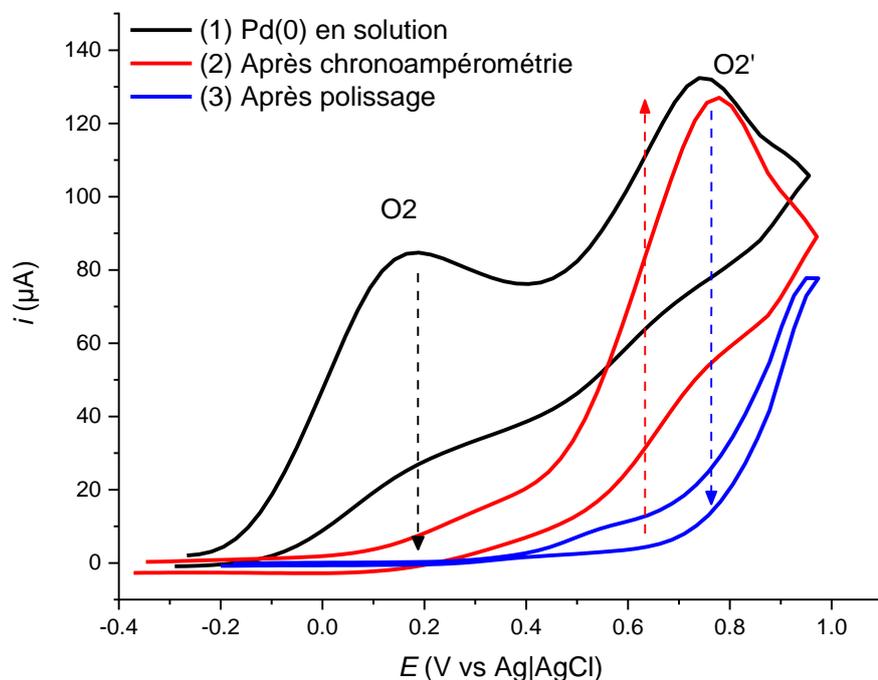


Figure 38 – Évolution des vagues anodiques d'une solution de Pd(0), après chronoampérométrie puis après polissage de l'électrode. Conditions : $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 0,1 mol.L⁻¹, $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

Il est important de noter que le comportement de la vague O2' n'est pas reproductible d'une acquisition à l'autre. Cette vague peut parfois présenter une intensité de pic élevée, tout comme elle peut ne pas apparaître sur le voltamogramme. C'est notamment les cas des voltamogrammes Figure 33 et Figure 34 pour lesquels nous avons choisi, par souci de simplicité, de présenter des acquisitions ne faisant pas apparaître la vague O2'.

Nous verrons dans la section 3.4.3 sur l'étude de l'addition oxydante des dérivés chlorés qu'il est nécessaire de connaître ce phénomène de passivation afin de pouvoir choisir une méthode de suivi cinétique adaptée.

Enfin, une analyse plus détaillée de ce phénomène de passivation est proposée dans l'annexe de ce chapitre en partie expérimentale.

3.3.3.3 – Mécanisme d'activation : rôle du solvant

En 2015, Hazari, Nova et coll. se sont intéressés au mécanisme d'activation des précatalyseurs $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}]$ pour la réaction de Suzuki-Miyaura dans un solvant alcool.⁶⁹ Grâce à un suivi cinétique et l'identification du sous-produit généré lors de l'activation, ils identifient parmi les trois voies Figure 39 le mécanisme d'activation impliquant comme première étape la fixation de l'alcool sur le palladium puis sa déprotonation par la base (voie 3). Deux voies sont alors proposées pour la génération du palladium(0) : une β -H élimination suivie d'une élimination réductrice (voie A), ou alors un transfert d'hydrure de l'alcool (voie B). Pour trancher, ils mènent une étude par DFT qui leur permet de conclure que la voie B est énergétiquement plus favorable. L'étude théorique montre également qu'avec une base forte (*t*BuOK), la substitution du chlorure par l'alcool peut se faire par voie directe ou dissociative, tandis qu'avec une base faible (K_2CO_3) elle se fait par voie dissociative.

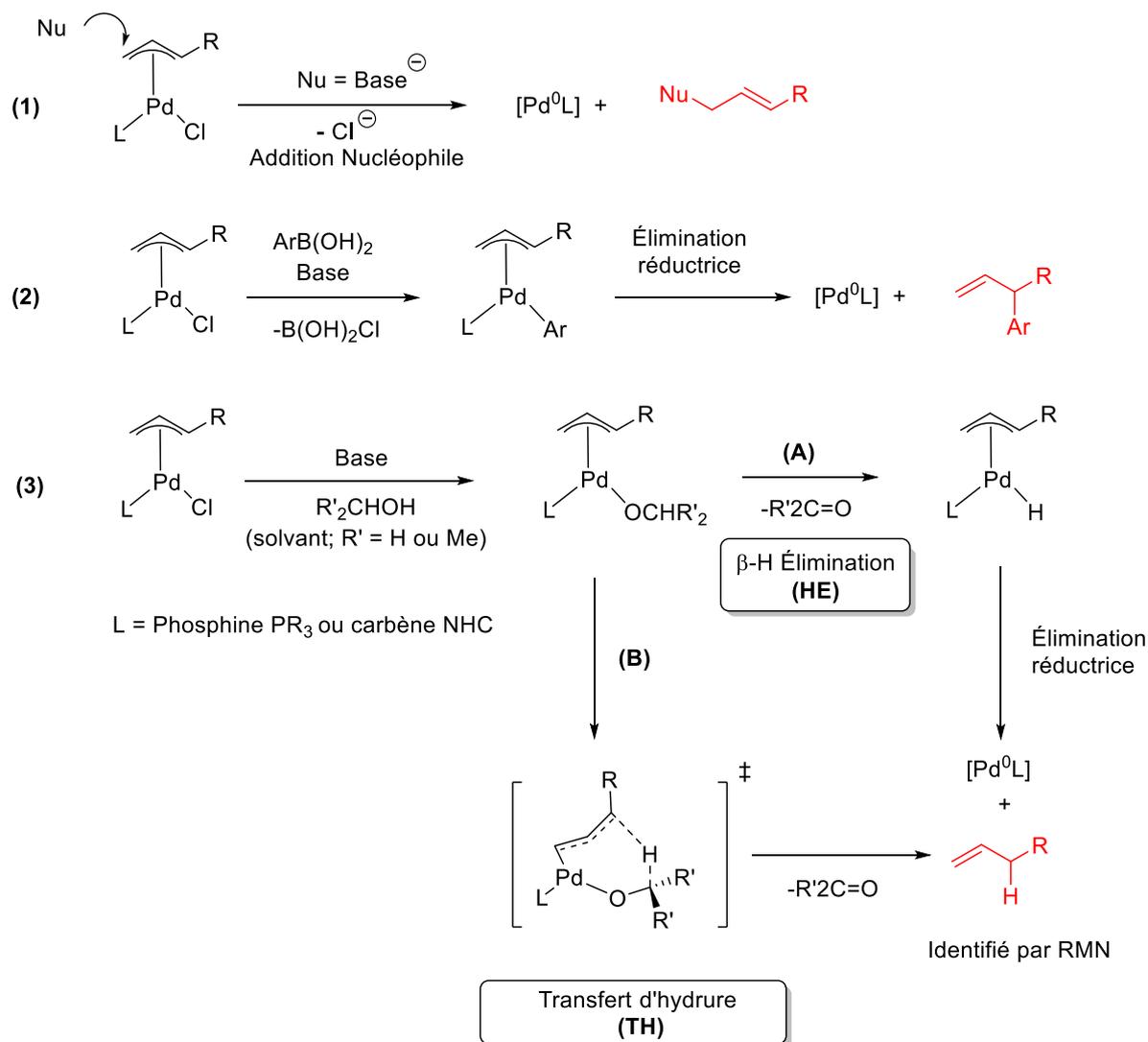
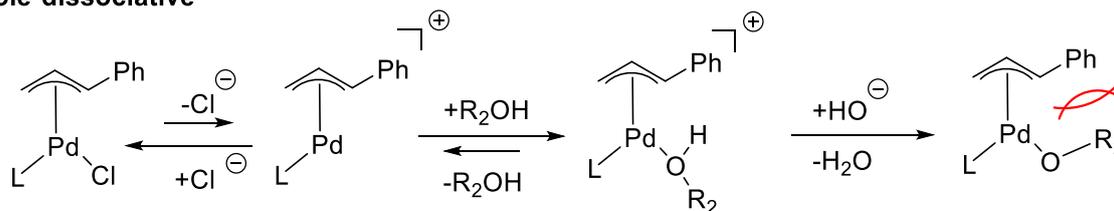


Figure 39 – Mécanisme d'activation des précatalyseurs $[(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{Cl}]$ dans un milieu alcoolique, proposé par Hazari et coll.⁶⁹

Pour le système présenté dans ce chapitre, l'identification par conductimétrie de la forme cationique du pré-catalyseur confirme expérimentalement la substitution de l'anion chlorure par le solvant, validant la voie 3 Figure 39 pour ce système. La base KOH (pKa = 14) étant intermédiaire entre une base forte et faible, un mécanisme par voie directe, impliquant l'alcoolate, ou par voie dissociative impliquant l'alcool peut être envisagé pour la substitution du chlorure par le solvant (Figure 40).

Voie dissociative



Voie directe

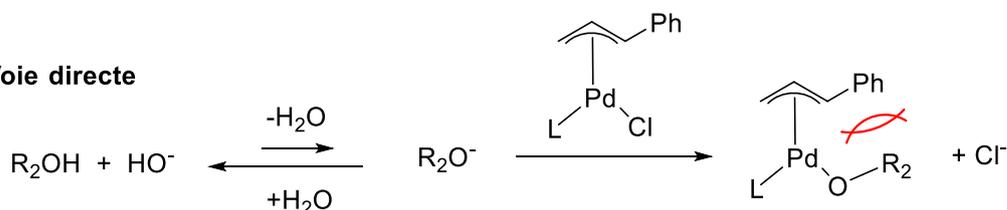
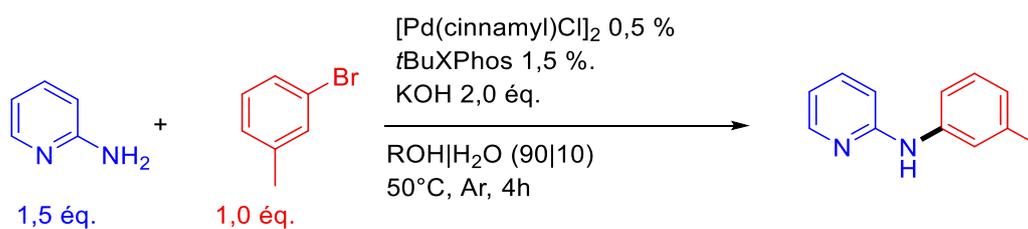


Figure 40 – Premières étapes du mécanisme d'activation dans un solvant alcool.

Par la suite, des expériences ont été menées par nos collaborateurs (expériences réalisées par Philippe Steinsoultz) afin d'étudier l'influence de l'alcool sur l'activation. Les résultats sont reportés dans le Tableau 11. On constate que pour les alcools primaires, l'amination présente d'excellents rendements, mais qu'ils deviennent nettement moins importants avec les alcools secondaires et très faibles pour les alcools tertiaires. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'existence d'une interaction stérique défavorable entre l'alcool et le groupement substituant l'allyle, appuyant le mécanisme proposé Figure 40.

Tableau 11 – Réaction d'amination réalisée dans différents alcools par Philippe Steinsoultz.



Solvant ROH	Rendement (%) ^(b)	Classe de l'alcool
MeOH	> 98	Primaire
EtOH	> 98	Primaire
Propanol	> 98	Primaire
Propan-2-ol	29	Secondaire
Butanol	> 98	Primaire
Isobutanol	48	Secondaire
<i>tert</i> -Butanol	7	Tertiaire

(a) Conditions : 3-bromotoluène (1 éq. 0,4 mmol), 2-aminopyridine (1,5 éq.) (b) Les rendements ont été déterminés par HPLC/UV en utilisant la caféine comme étalon interne.

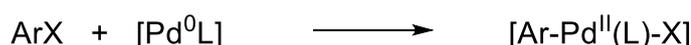
3.4 – Étude de l'addition oxydante

L'étude menée par voltamétrie cyclique sur la génération du complexe $[Pd^0(tBuXPhos)]$ nous a permis d'identifier la vague anodique O_2 caractéristique de cette espèce dans le milieu. Suite à l'ajout d'un aryl halogéné, cette dernière disparaît rapidement au profit de la formation d'un complexe d'addition oxydante. La cinétique de formation de ce complexe peut alors être suivie par des méthodes voltampérométriques, permettant en amont une étude mécanistique de l'addition oxydante. L'étude a dans un premier temps été réalisée sur les aryles bromés, puis dans un second temps a été étendue aux dérivés iodés et chlorés. Nous présenterons dans cette section la démarche expérimentale et les résultats obtenus.

3.4.1 – Les aryles bromés

3.4.1.1 – Détermination de l'ordre en complexe de palladium(0)

On considère la réaction d'addition oxydante :



En faisant l'hypothèse que cette réaction admette un ordre, l'expression de sa vitesse peut se mettre sous la forme :

$$v = k[ArX]^a[Pd^0L]^b$$

avec k la constante de vitesse de la réaction, a et b les ordres partiels en ArX et $[Pd^0L]$ respectivement.

Afin d'établir l'ordre en $Pd(0)$, on peut se placer en dégénérescence de l'ordre par rapport à aryle halogéné en l'utilisant en large excès. L'expression de la vitesse se simplifie en :

$$v = k_{app}[Pd^0L]^b$$

avec $k_{app} = k[ArX]^a \approx \text{constante}$ car $[ArX] \gg [Pd^0L]$

En faisant une hypothèse d'ordre 1 en complexe $[Pd^0L]$, l'expression de la vitesse devient :

$$v = -\frac{d[Pd^0L]}{dt} = k_{app}[Pd^0L]$$

Cette expression peut alors être réarrangée comme :

$$\frac{d[Pd^0L]}{[Pd^0L]} = -k_{app}dt$$

En intégrant entre 0 et t on obtient la loi suivante :

$$\ln\left(\frac{[Pd^0L](t)}{[Pd^0L](t=0)}\right) = -k_{app}t$$

Que ce soit en chronoampérométrie ou en voltamétrie cyclique, l'intensité mesurée étant directement proportionnelle à la concentration en espèce électroactive, cette expression peut alors se mettre sous la forme :

$$\ln\left(\frac{i(t)}{i_0}\right) = -k_{app}t \text{ avec } i_0 \text{ l'intensité à l'instant initial}$$

Dans la pratique, on introduira dans cette expression le courant à temps infini i_∞ afin de tenir compte du courant résiduel (principalement le courant capacitif). De ce fait, on utilise généralement l'expression suivante⁶⁷ :

$$\ln\left(\frac{i(t) - i_\infty}{i_0 - i_\infty}\right) = -k_{app}t$$

Ainsi, dans ces conditions de dégénérescence de l'ordre, si la régression $\ln(i(t) - i_\infty) = f(t)$ donne une droite, alors l'hypothèse d'un ordre partiel 1 en $[Pd^0L]$ sera vérifiée.

Pour cette étude, nous avons choisi comme aryle halogéné le bromobenzène. L'addition oxydante de ce dernier dans les conditions de dégénérescence de l'ordre étant très rapide à température ambiante (Figure 34), le suivi de l'intensité a été réalisé par chronoampérométrie sur électrode tournante, méthode mieux résolue en temps que la voltamétrie cyclique.

Le choix du potentiel appliqué se fait en fonction du potentiel de pic de la vague O2 : dans la pratique on choisit un potentiel d'environ 100 mV au-delà du potentiel de pic, afin de mesurer le courant de plateau lorsqu'on est sur électrode tournante. Nous avons choisi pour nos expériences un potentiel de 0,3 V (Figure 41)

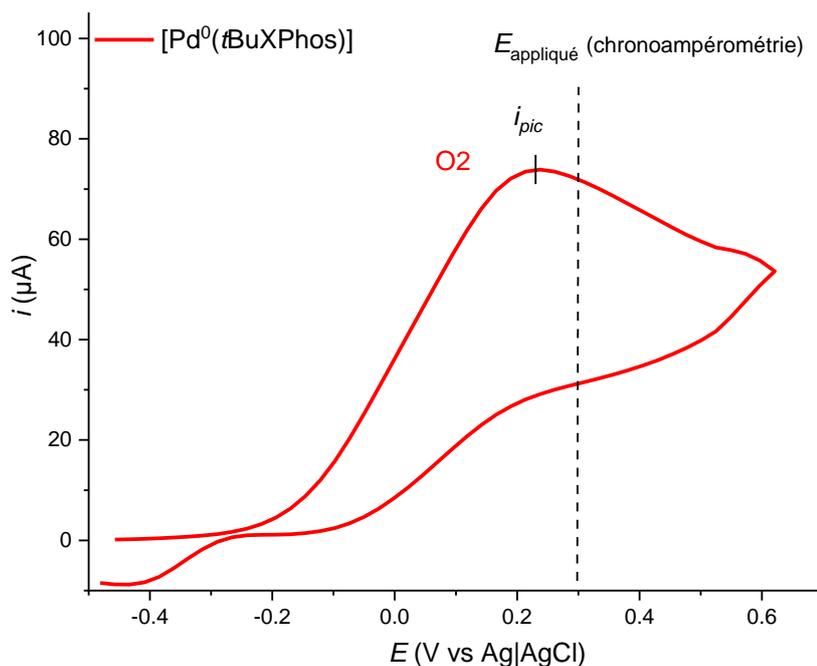


Figure 41 – Voltammogramme d’une solution de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ 1 mmol.L^{-1} , $t\text{BuXphos}$ 6 mmol.L^{-1} , KOH 10 mmol.L^{-1} . Solvant : $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10), $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : $\text{Ag}|\text{AgCl}$.

L’allure typique de l’évolution du courant de plateau lors d’un suivi cinétique est représentée Figure 42. On peut y distinguer trois zones, marquées A, B et C.

- La zone A, de courte durée, présente des valeurs d’intensité élevée, due à la divergence de l’intensité aux temps courts ($i \propto \frac{1}{\sqrt{t}}$).
- Dans la zone B, la faible diminution de l’intensité observée est due à la passivation de l’électrode, évoquée section 3.3.3.2
- Dans la zone C, la diminution de l’intensité est due à la réaction d’addition oxydante qui vient d’être initiée par l’ajout de ArX .

La passivation est ici un phénomène non désiré, qui peut donner une mesure faussée de l’évolution réelle de la concentration en $\text{Pd}(0)$. Néanmoins, on observe que suite à l’ajout de l’aryl bromé, l’intensité chute nettement, avec un temps de demi réaction inférieur à 10 secondes. En comparaison, la diminution de l’intensité par passivation, illustrée Figure 37, est un phénomène considérablement plus lent, mettant en jeu des temps de demi-réaction de l’ordre de la centaine de secondes. De ce fait, la passivation est négligeable lors de l’addition oxydante et la zone C peut être utilisée pour le suivi cinétique. Pour la suite, seule la zone C, où l’addition oxydante a lieu, est exploitée.

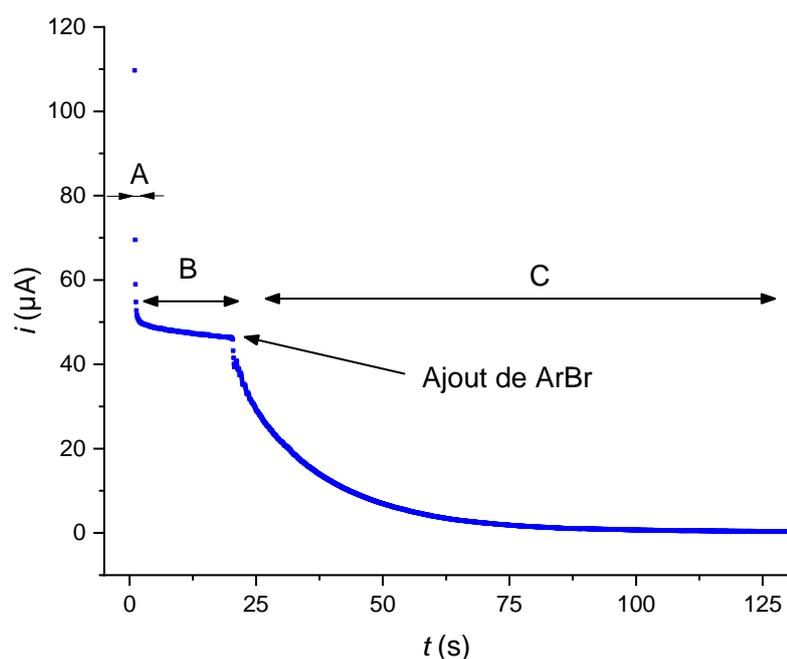


Figure 42 – Évolution typique de l’intensité par chronoampérométrie sur électrode tournante d’une solution de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ 1 mmol.L^{-1} , $t\text{BuXphos}$ 6 mmol.L^{-1} , KOH 10 mmol.L^{-1} , PhBr 30 mmol.L^{-1} . Solvant : $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10), $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{BF}_4^-$ $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3 \text{ mm}$, $\omega = 1000 \text{ tr.min}^{-1}$, $E_{\text{appliqué}} = 0,30 \text{ V}$ (vs $\text{Ag}|\text{AgCl}$), contre électrode : platine, référence : $\text{Ag}|\text{AgCl}$.

La régression linéaire sur la zone C représentée Figure 43, montre que l’on obtient une droite de pente $k_{app} = 5,3 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ avec des points répartis aléatoirement de part et d’autre de la droite et un coefficient de corrélation très satisfaisant ($R^2 = 0,999$) validant l’ordre 1 postulé pour le complexe de palladium(0).

Pour ces tracés, on limite usuellement la régression à une valeur en ordonnée de -2, correspondant à plus de 85% de conversion du $\text{Pd}(0)$, puisque au-delà de cette conversion le système peut avoir un comportement différent du système initial, dû à l’importante modification de sa composition initiale. De même, les premiers points ne sont pas considérés car juste après l’ajout d’aryle halogéné, il faut attendre l’homogénéisation de la solution (de l’ordre de la seconde).

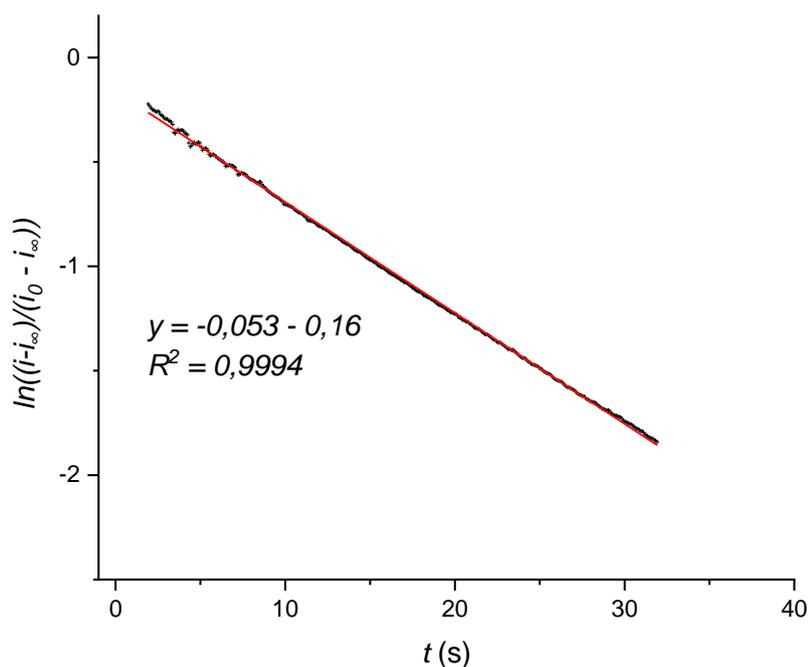


Figure 43 – Tracé de $\ln\left(\frac{i(t)-i_{\infty}}{i_0-i_{\infty}}\right) = f(t)$

Outre la validation de l'ordre 1 en complexe de palladium(0), cette expérience a montré que la réaction d'addition oxydante est très rapide à température ambiante, avec un temps de demi-réaction estimé à 9 secondes.

En utilisant la même méthode, nous avons souhaité voir s'il était possible de mener cette étude à 50 °C, température de la réaction d'amination. Le suivi cinétique Figure 44 montre que la vitesse est trop importante ($t_{1/2} < 1\text{s}$) pour permettre une étude cinétique précise : d'une part le temps de demi-réaction est comparable au temps d'homogénéisation après ajout de l'aryle, d'autre part la résolution temporelle n'est pas suffisamment élevée. En conséquence, l'étude de l'addition oxydante a été menée à 25 °C.

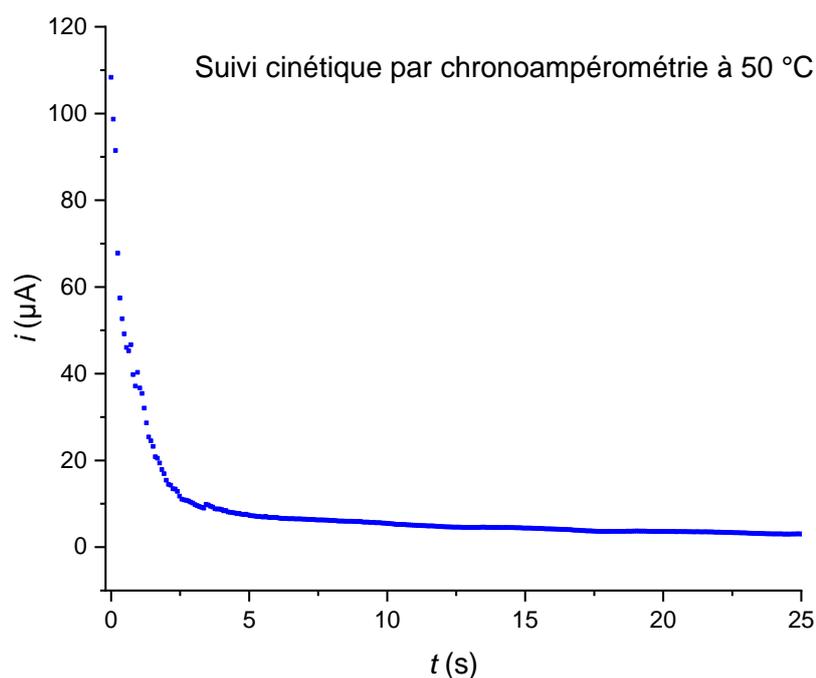


Figure 44 – Évolution du courant de plateau suivie par chronoampérométrie sur électrode tournante d'une solution de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ 1 mmol.L^{-1} , $t\text{BuXphos}$ 6 mmol.L^{-1} , KOH 10 mmol.L^{-1} , PhBr 30 mmol.L^{-1} . Solvant : $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10), $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 0,1 mol.L^{-1} , 50 °C, $\omega = 1000 \text{ tr.min}^{-1}$, $E_{\text{appliqué}} = 0,30 \text{ V vs Ag|AgCl}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl .

3.4.1.2 – Détermination de l'ordre en ArBr

Pour déterminer l'ordre en aryle bromé le suivi cinétique a été répété plusieurs fois en faisant varier la concentration en ArBr. L'évolution de la constante apparente de vitesse en fonction du nombre d'équivalent est représentée Figure 45. Les mesures effectuées pour la concentration 20 mmol.L^{-1} montrent qu'il peut y avoir une variation notable de la constante apparente de vitesse pour deux expériences identiques, avec $k_{app} \in [0,045 ; 0,066] \text{ s}^{-1}$ sur 6 mesures. En regardant l'ensemble des valeurs de k_{app} , on n'observe pas de tendance nette dans son évolution en fonction de la concentration : pas de diminution ou d'augmentation notable. Ce résultat peut s'expliquer par l'existence d'un ordre partiel de 0 en ArBr, ainsi la constante de vitesse apparente serait assimilée à la constante de vitesse de la réaction d'addition oxydante :

$$k_{app} = k[\text{ArBr}]^a = k[\text{ArBr}]^0 = k$$

Dans le cadre de cette hypothèse, on peut effectuer une détermination d'incertitude sur l'ensemble des mesures présentées dans la Figure 45 puisque la réaction est indépendante de la

concentration en ArBr. À partir de cette incertitude mesurée, on définit un intervalle de confiance à 95%, que l'on inclut au graphique Figure 45. On constate que les mesures effectuées sont réparties de façon aléatoire autour de la moyenne, et qu'elles appartiennent toutes à l'intervalle de confiance.

On en conclut que k_{app} est constante, validant ainsi l'ordre 0 en ArBr. On en déduit alors la valeur de k_{app} et donc celle de k :

$$k_{app} = k = (5,6 \pm 0,76) \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$$

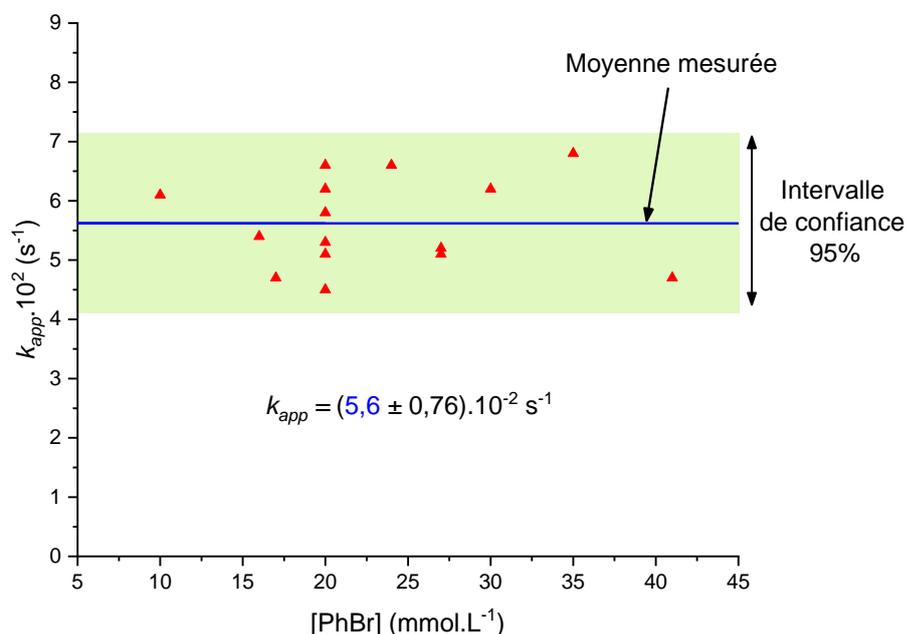


Figure 45 – Constante de vitesse apparente de la réaction d'addition oxydante du bromobenzène en fonction du nombre d'équivalent de bromobenzène. Conditions : $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ 1 mmol.L⁻¹, *t*BuXphos 6 mmol.L⁻¹, KOH 10 mmol.L⁻¹. Solvant : EtOH|H₂O (90|10), *n*Bu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, 25 °C, $\omega = 1000$ tours/min, $E_{\text{appliquée}} = 0,30$ V, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3$ mm, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

Au niveau microscopique, un ordre 0 en aryl halogéné dans un processus d'addition oxydante se traduit par une **rupture intramoléculaire** de la liaison carbone-halogène : dans un premier temps l'aryle se pré-complexe sur le palladium(0), puis dans un second temps la rupture de la liaison a lieu (Schéma 70).



Schéma 70 – Mécanisme de l'addition oxydante dans le cas d'un ordre 0 en aryle halogéné.

3.4.1.3 – Influence de la phosphine et détermination de la stoechiométrie du complexe $[\text{Pd}^0\text{L}_n]$

Au début de cette étude sur la génération du complexe Pd(0) catalytiquement actif, nous avons supposé que l'espèce générée était monoligandée, représentée Schéma 68. Cette hypothèse s'est basée sur la littérature, présentant les ligands dialkylbiaryles comme suffisamment encombrés pour générer directement le complexe $[\text{Pd}^0\text{L}]$.^{20,65}

Néanmoins, une étude menée au laboratoire en 2019⁶⁷ a montré que d'une part, le complexe de palladium(0) généré à partir d'une source de Pd(OAc)₂ et de la phosphine XPhos était le complexe bis-ligandé $[\text{Pd}^0(\text{XPhos})_2]$, d'autre part, que le mécanisme d'addition oxydante présentait un ordre 0 en ArX. Grâce à des suivis cinétiques réalisés par voltamétrie cyclique, ils ont pu déterminer un ordre -1 en phosphine pour l'addition oxydante, indiquant que la première étape de la réaction est la dissociation d'une phosphine permettant la génération du complexe catalytiquement actif $[\text{Pd}^0(\text{XPhos})]$ (Schéma 71). Cette étude montre que malgré un encombrement stérique important, les phosphines dialkylbiaryles peuvent mener à la formation d'un complexe Pd(0) bis-ligandé.

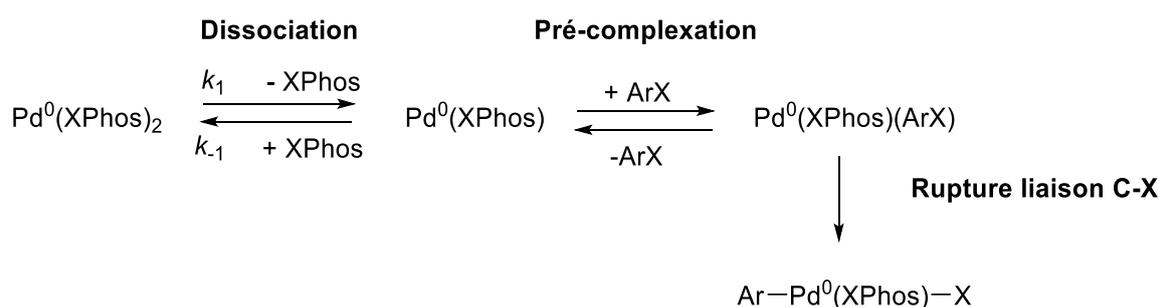


Schéma 71 – Dissociation de la XPhos pour l'addition oxydante de ArX avec $\text{Pd}^0(\text{XPhos})_2$.⁶⁷

Face aux similitudes de ce système avec celui étudié ici, *i.e.* l'utilisation d'une phosphine dialkylbiaryle et un ordre 0 en ArX, nous avons souhaité voir si le complexe de Pd(0) généré ici est une espèce mono ou bis-ligandé.

Si la phosphine intervient dans le mécanisme d'addition oxydante alors la vitesse de la réaction peut se mettre sous la forme :

$$v = k[ArBr]^a[L_nPd^0][tBuXPhos]^c$$

Où $a = 0$ et c l'ordre partiel de la phosphine.

Pour déterminer l'ordre partiel c , nous avons réalisé plusieurs suivis cinétiques, avec comme variable la concentration en $tBuXPhos$. L'évolution de k_{app} en fonction de la concentration en phosphine, présentée Figure 46 semble montrer que la constante apparente de vitesse ne varie pas sensiblement, indiquant que l'ordre partiel en $tBuXPhos$ vaut également 0. De façon analogue à l'étude de l'ordre en $ArBr$, on peut calculer une moyenne sur ces mesures, l'écart type associé ainsi qu'un intervalle de confiance à 95%, représenté Figure 46. En prenant en compte l'incertitude et l'intervalle de confiance, on obtient des valeurs similaires à la constante déterminée précédemment, permettant de conclure sur un ordre 0 en phosphine.

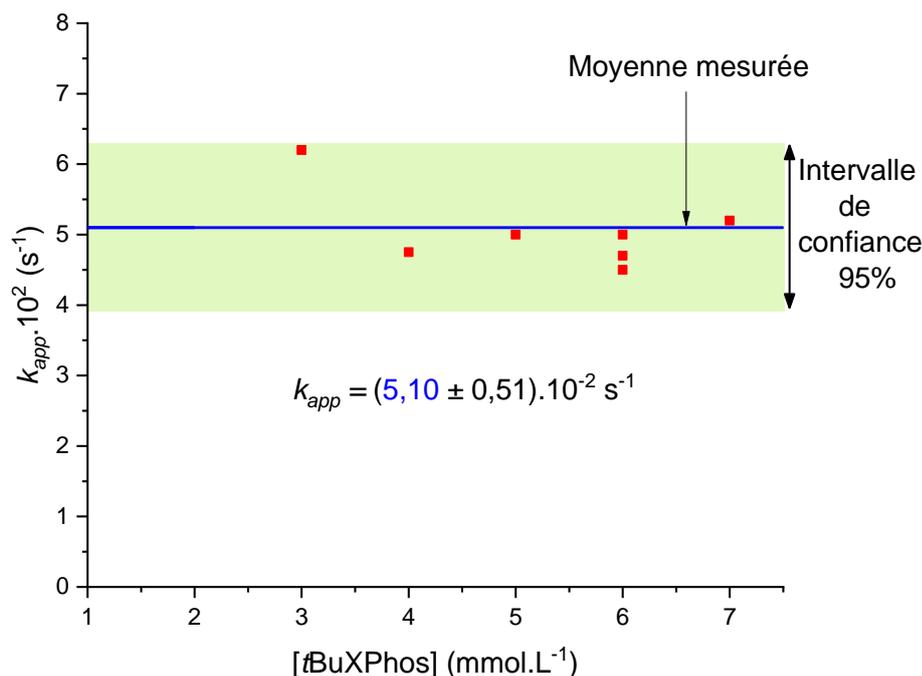


Figure 46 – Constante apparente de vitesse de l'addition oxydante en fonction de la concentration en $tBuXPhos$. $[Pd(cinnamyl)Cl]_2$ 1 mmol.L⁻¹, KOH 10 mmol.L⁻¹, PhBr 30 mmol.L⁻¹.

De cette étude cinétique, on conclut que la forme majoritaire du complexe Pd(0) en solution est celle postulée depuis le début : $[Pd^0(tBuXPhos)]$. Pour appuyer ce résultat, nous avons comparé

par voltamétrie cyclique l'évolution des vagues anodiques d'une solution contenant le Pd(0) généré en présence de 1 et 2 équivalents de phosphines (Figure 47) à 50°C.

Lorsque l'on passe de 1 à 2 d'équivalents de phosphine, on ne change pas sensiblement l'intensité de pic de la vague O2, tandis que la phosphine libre (vague O1) est uniquement observée avec 2 équivalents. On a donc à priori le même complexe de palladium avec 1 ou 2 équivalents de phosphine, formé en même quantité.^j Accompagné des résultats sur l'étude cinétique, ces mesures confirment que le complexe Pd(0) est monoligandé.

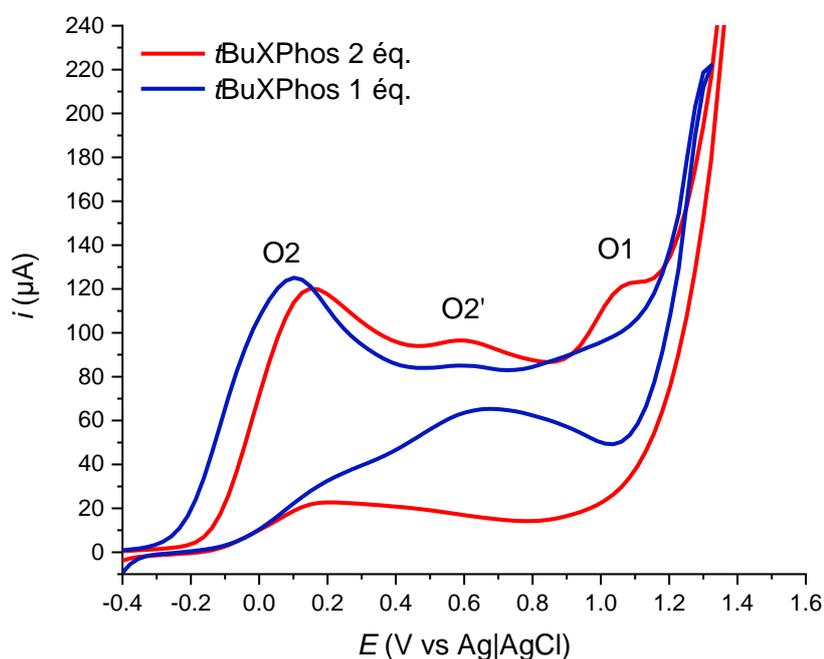


Figure 47 – Voltammogrammes d'une solution de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2 = 1 \text{ mmol.L}^{-1}$, KOH 10 mmol.L^{-1} et $t\text{BuXPhos}$ (variable). Solvant : $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10), $[\text{n-Bu}_4\text{N}, \text{BF}_4] = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : $\text{Ag}|\text{AgCl}$.

3.4.1.4 – Étude de l'étape de pré-complexation

Dans l'étude précédemment évoquée concernant la XPhos,⁶⁷ il a été observé qu'en présence de 10 équivalents de toluène, la réaction d'addition oxydante d'un aryle halogéné est ralentie. Compte tenu de l'existence d'un équilibre de pré-complexation, ce ralentissement est dû à la coordination du toluène au complexe Pd(0), diminuant la concentration du complexe catalytiquement actif.

^j Si le complexe de Pd^0 était le complexe bis-ligandé $[\text{Pd}^0(t\text{BuXPhos})_2]$ alors avec 1 équivalent de phosphine on aurait obtenu une vague O2 deux fois moins intense qu'avec 2 équivalents.

La présence dans le milieu d'un cycle aromatique non réactif peut alors créer une **compétition** dans l'étape de pré-complexation, illustrée Schéma 72. Pour vérifier l'existence d'une telle compétition dans notre système, nous avons réalisé des suivis cinétiques en présence d'aromatiques. Les valeurs des constantes apparentes de vitesse mesurées sont reportées dans le Tableau 12.

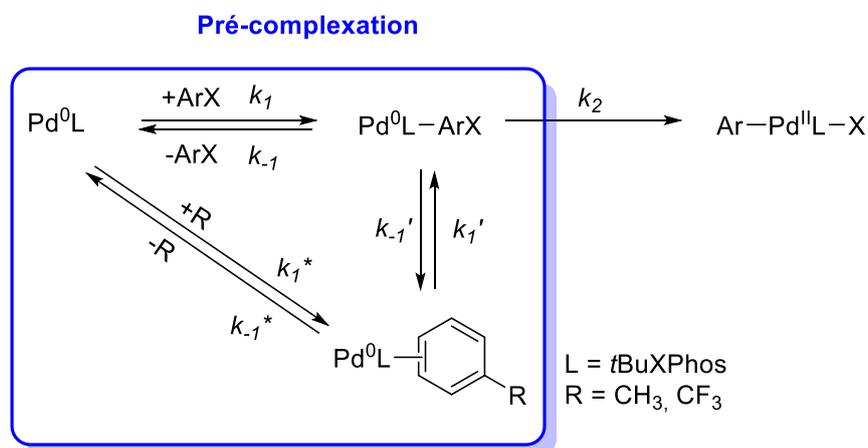


Schéma 72 – Mécanisme illustrant une compétition dans l'étape de pré-complexation.

Tableau 12 – Valeurs de la constante apparente de vitesse de l'addition oxydante de PhBr (15 éq) sur [Pd⁰(*t*BuXPhos)]^(a) 2 mmol.L⁻¹ en présence d'un aromatique Ph-R.

Aromatique Ph-R	Nombre d'équivalents	$k_{app} \cdot 10^2$ (s ⁻¹) ^(b)
Toluène	15	4,4
Toluène	15	6,2
Trifluorotoluène	15	6,2
Trifluorotoluène	15	6,0

(a) [Pd⁰(*t*BuXPhos)] 2 mmol.L⁻¹ généré à partir de [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1 mmol, *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹, KOH 10 mmol.L⁻¹ dans EtOH]. (b) Mesurée par chronoampérométrie sur électrode tournante à 25°C.

Les premiers essais réalisés avec le toluène n'ont montré aucune diminution significative de la vitesse malgré un nombre d'équivalents identique à celui d'ArBr. Afin de potentiellement exalter l'effet de complexation, le trifluorotoluène a été utilisé : la présence du groupement -CF₃, inductif attracteur, appauvri électroniquement le cycle benzénique, pouvant favoriser la complexation du Pd(0) riche en électrons sur le cycle. Malgré cela, aucune diminution de la vitesse n'a été observée en utilisant cet aromatique.

De ces résultats, il semblerait que :

- les constantes de vitesse $k_1, k_{-1}, k_1', k_{-1}', k_1^*, k_{-1}^*$ associées aux étapes de complexation soient très rapides devant la constante de vitesse k_2 associée à la rupture de la liaison carbone halogène
- l'**étape cinétiquement déterminante** de la réaction soit la rupture de la liaison carbone-halogène.

S'il existe, cette expérience n'a pas mis en évidence le phénomène de compétition observé sur la XPhos.

3.4.1.5 – Effets électroniques des substituants

De manière à étudier l'effet électronique de substituants placés en position *para* de l'aryl halogéné, des suivis cinétiques ont été réalisés avec un substituant donneur, le *para*-méthoxybromobenzène, et un substituant attracteur, le *para*-cyanobromobenzène. Les constantes de vitesse mesurées en présence de 15 ou 30 équivalents d'aryl halogéné sont reportées dans le Tableau 13. L'unicité de chacune des expériences ne nous permet pas de déterminer une incertitude, néanmoins on peut supposer que celle-ci est du même ordre de grandeur que celle mesurée pour l'addition oxydante de PhBr. En tenant compte d'une telle incertitude, on observe d'une part que le substituant en *para* ne change pas l'ordre en aryl bromé, et d'autre part qu'aucune variation significative de la vitesse est observée (Figure 48).

Tableau 13 – Constantes de vitesse apparente de l'addition oxydante d'aryles bromés substitués en position *para* sur le complexe $[\text{Pd}^0(t\text{BuXPhos})]$.^(a)

ArBr	Équivalents	$k_{app} \cdot 10^2 \text{ (s}^{-1}\text{)}^{(b)}$
MeOPhBr	15	7,3
	30	7,7
NCPPhBr	15	6,3
	30	6,7

(a) $[\text{Pd}^0(t\text{BuXPhos})]$ 2 mmol.L⁻¹ généré à partir de $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (1 mmol.L⁻¹), *t*BuXPhos (6 mmol.L⁻¹), KOH (10 mmol.L⁻¹) dans EtOH|H₂O (90|10). (b) Mesurée par chronoampérométrie sur électrode tournante à 25°C.

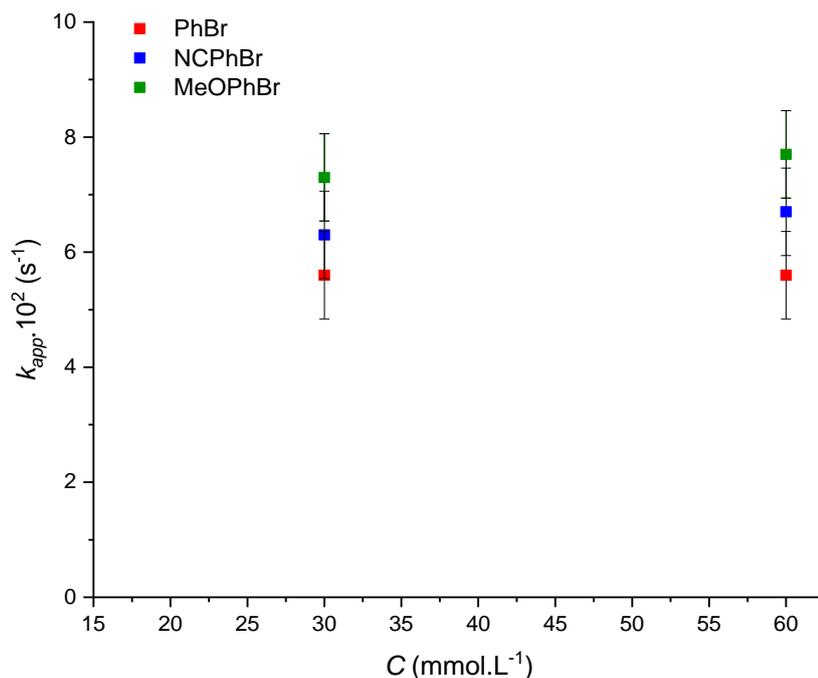


Figure 48 – Constantes de vitesse des dérivés aryles bromés en fonction de la concentration en aryl.

Afin d'essayer de rationaliser les mesures obtenues, une corrélation de Hammett a été tracée Figure 49. Aucune tendance linéaire ne se dégage pour l'ensemble des espèces, que ça soit une valeur positive ou négative de la pente ρ . L'aryl bromé étant un électrophile dans la réaction d'addition oxydante, on s'attend à observer une augmentation de la vitesse en présence d'un groupement électro-attracteur (accentuation du caractère électrophile de l'aryle) et à l'inverse, une diminution en présence d'un groupement électro-donneur (diminution du caractère électrophile de l'aryle).

Les faibles variations observées entre PhBr et les dérivés substitués en *para* rentrent dans la gamme d'incertitude de nos mesures, et a priori aucune différence significative n'est apportée par les substituants. Nous n'excluons pas l'existence d'un effet électronique des substituants, même si celui-ci serait faible, néanmoins la méthode de mesure utilisée pour la constante apparente de vitesse ne nous permet pas de le mettre en lumière avec le nombre d'essais réalisés.

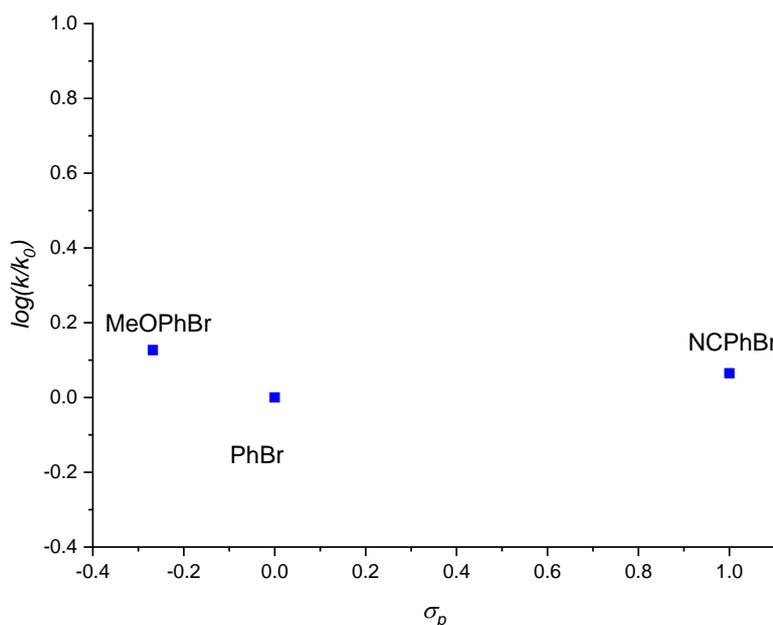


Figure 49 – Corrélations de Hammett pour l’addition oxydante de dérivés PhBr avec le complexe $[\text{Pd}^0(\text{tBuXPhos})]$.

3.4.2 – Les aryles iodés

3.4.2.1 – Détermination des ordres partiels en Pd(0) et ArI

De façon analogue à l’étude des aryles bromés, on réalise des suivis cinétiques de l’addition oxydante du iodobenzène sur $[\text{Pd}^0(\text{tBuXPhos})]$ en dégénérescence de l’ordre, permettant la détermination de l’ordre en Pd(0) puis en ArI en faisant varier la concentration de ce dernier.

Le tracé de $\ln\left(\frac{i-i_\infty}{i_0-i_\infty}\right) = f(t)$ Figure 50 donne une droite avec un excellent coefficient de corrélation, confirmant l’ordre 1 en Pd(0).

La Figure 51 présente les valeurs de la constante apparente de vitesse obtenues pour différentes expériences, avec 15 ou 30 équivalents de PhI. À l’instar de son homologue bromé, la constante de vitesse n’est pas doublée lorsque l’on double la concentration en PhI, stipulant également un ordre zéro en aryl iodé. La constante de vitesse mesurée ne diffère pas significativement de celle des aryles bromés :

$$k_{app} = k = (6,5 \pm 1,3) \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$$

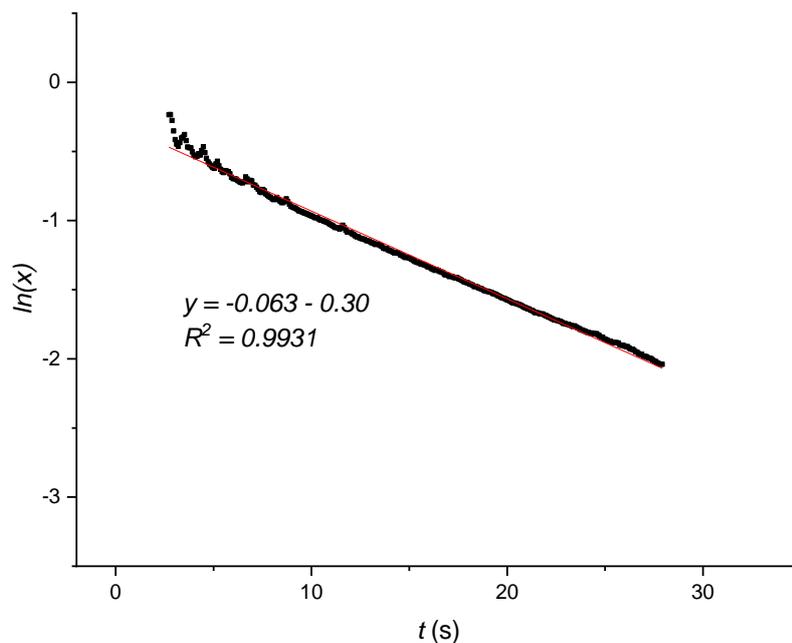


Figure 50 – Tracé $\ln(x) = f(t)$ du suivi cinétique à 25°C de l'addition oxydante de ArI 30 mmol.L⁻¹ avec [Pd⁰(*t*BuXPhos)] 2 mmol.L⁻¹ généré à partir de [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1 mmol.L⁻¹, *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹, KOH 10 mmol.L⁻¹ dans EtOH|H₂O (90|10) avec $x = \frac{i-i_\infty}{i_0-i_\infty}$.

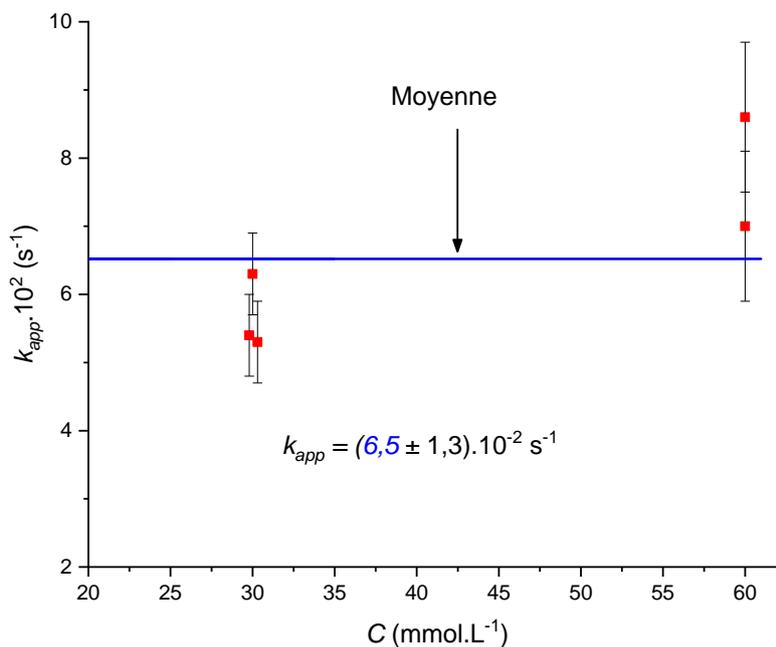


Figure 51 – Constante apparente de vitesse de l'addition oxydante de PhI avec [Pd⁰(*t*BuXPhos)] en fonction de la concentration [PhI].

3.4.2.2 – Effets électroniques des substituants

L'influence des substituants positionnés en *para* de l'halogène a été étudiée en comparant les constantes de vitesses du iodobenzène avec celles de trois dérivés halogénés, pour différentes concentrations. Les résultats sont reportés dans le Tableau 14 et le tracé de Hammett Figure 52.

Tableau 14 – Constantes de vitesse apparente de l'addition oxydante de $[Pd^0(tBuXPhos)]$ avec un aryl iodé substitué en position *para*.^(a)

ArI	Équivalents	$k_{app} \cdot 10^2$ (s ⁻¹)
PhI	15	$5,7 \pm 0,60^{(b)}$
	30	$7,8 \pm 1,1^{(c)}$
FPhI	15	$5,8^{(c)}$
NCPHI	15	$6,2 \pm 0,20^{(c)}$
	30	8,8
MeOPHI	15	$8,2 \pm 0,61^{(b)}$
	30	8,7

(a) Conditions : $[Pd^0(tBuXPhos)]$ 2 mmol.L⁻¹ généré à partir de $[Pd(cinnamyl)Cl]_2$ 1 mmol.L⁻¹, *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹, KOH 10 mmol.L⁻¹ dans EtOH|H₂O (90|10), 25°C. (b) Basé sur 3 mesures. (c) Basé sur 2 mesures.

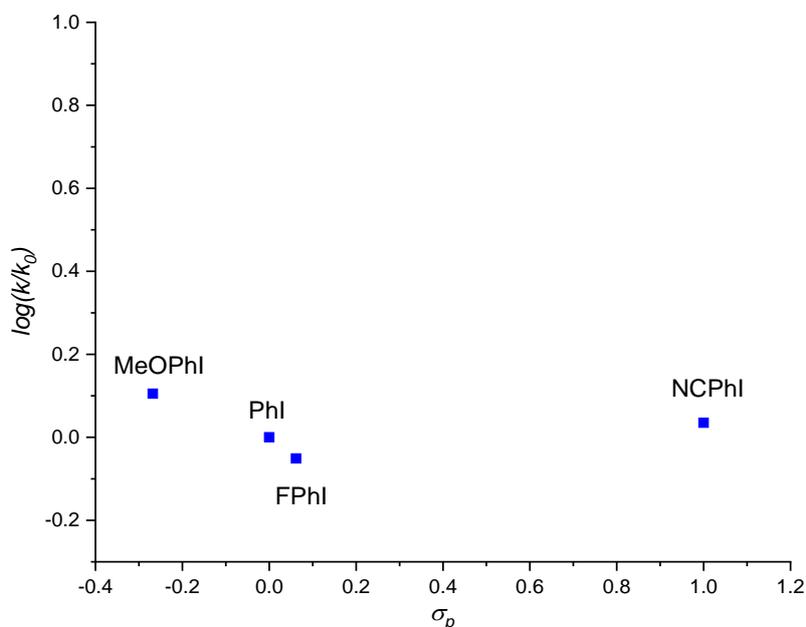


Figure 52 – Corrélations de Hammett pour l'addition oxydante de dérivés PhBr avec le complexe $[Pd^0(tBuXPhos)]$.

À nouveau, le tracé de Hammett ne montre aucune corrélation linéaire sur l'ensemble des dérivés. Nous pouvons tirer une conclusion similaire à celle de dérivés bromés : les différences observées pour les corrélations de Hammett sont dans la marge d'erreur des mesures, et il n'est pas possible avec notre méthode de détermination de k_{app} , sur un faible nombre d'expériences, de pouvoir quantifier précisément l'effet électronique des substituants.

3.4.3 – Les aryles chlorés

L'addition oxydante des aryles chlorés, connue pour être plus difficile que ses homologues bromés et iodés, s'est montrée plus lente avec ce système catalytique. Les premiers suivis cinétiques réalisés par chronoampérométrie sur électrode tournante avec le chlorobenzène se sont révélés inexploitable à cause du phénomène de passivation. Ce dernier, considéré jusque-là comme négligeable face à la rapidité de la réaction, est devenu trop important dans l'étude des dérivés chlorés pour pouvoir être ignoré. L'évolution de l'intensité par chronoampérométrie sur électrode tournante d'une solution de Pd(0) seule ou en présence de 15 équivalents de PhCl, représentées Figure 53, montrent que l'addition oxydante d'un aryl chloré n'est pas suffisamment rapide en comparaison de la passivation de l'électrode.

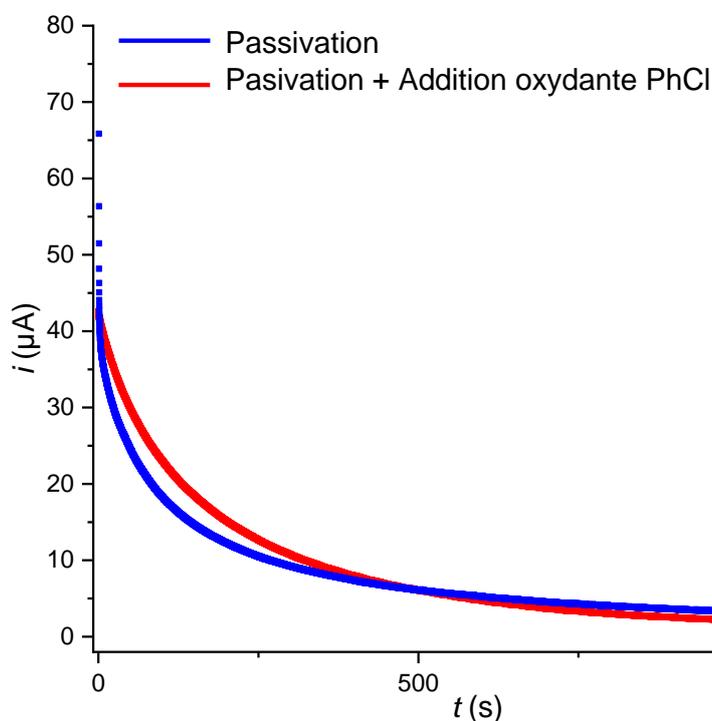


Figure 53 – Évolution de l'intensité de O₂ par chronoampérométrie sur électrode tournante d'une solution de [Pd⁰(*t*BuXPhos)] 2 mmol.L⁻¹ en présence de PhCl 30 mmol.L⁻¹ ou en son absence. Conditions : EtOH|H₂O (90|10), *n*Bu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3$ mm, $E_{appliquée} = 0,3$ V, $\omega = 1000$ tr.min⁻¹, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl

Pour contourner les limites rencontrées avec la chronoampérométrie, nous avons réalisé le suivi cinétique par voltamétrie cyclique, en se plaçant en dégénérescence de l'ordre en PhCl. L'évolution du courant de pic O₂ a été obtenu à partir des voltamogrammes successifs représentés Figure 54. Afin de minimiser l'incertitude liée à la passivation, l'électrode a été polie entre chaque acquisition. La régression linéaire postulant un ordre 1 en complexe Pd(0) (Figure 55) fournit une droite avec un coefficient de corrélation correct ($R^2 = 0,9885$), cependant moins élevé que les expériences réalisées par chronoampérométrie. À l'inverse, la régression tracée à partir de l'hypothèse d'un ordre 2 en Pd(0) (Figure 55) ne donne pas une droite, permettant d'écarter cet ordre et validant l'ordre 1 en complexe [Pd⁰(*t*BuXPhos)] .

Sur quatre expériences, la constante apparente de vitesse de l'addition oxydante en présence de 15 équivalents de PhCl est :

$$k_{app} = (2,7 \pm 0,43) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$$

La constante déterminée est environ 25 fois plus faible que celle des dérivés bromés et iodés, illustrant la forte énergie de dissociation de liaison C-Cl et la difficulté de sa rupture. Néanmoins, il est important de souligner que dans ce système de solvant, l'addition oxydante des dérivés chlorés a lieu à température ambiante avec un temps de demi-réaction d'environ 200 secondes.

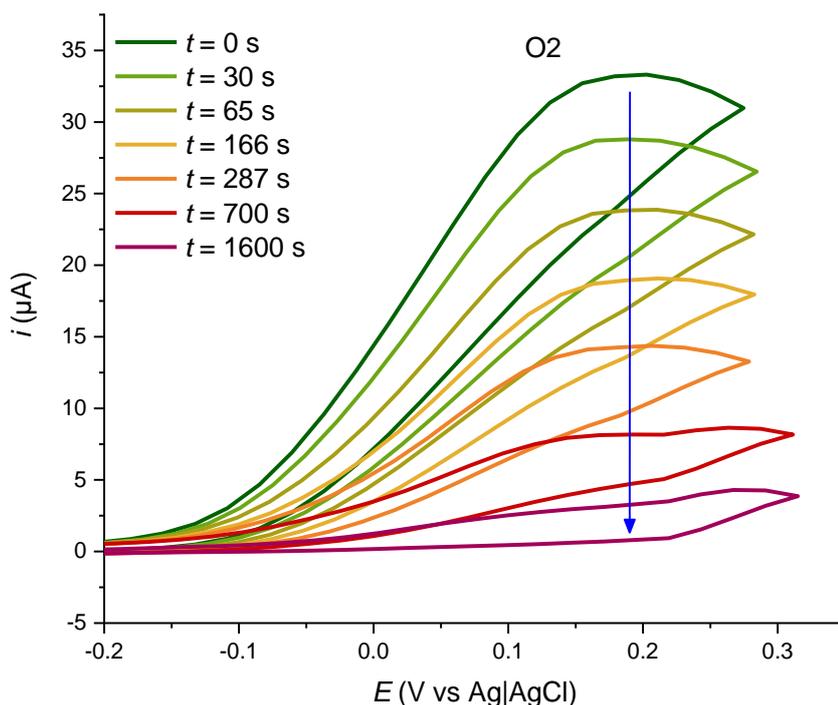


Figure 54 – Suivi cinétique de l’addition oxydante de PhCl 30 mmol.L⁻¹ avec [Pd⁰(*t*BuXPhos)] 2 mmol.L⁻¹ généré à partir de [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1 mmol.L⁻¹, *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹, KOH 10 mmol.L⁻¹. Solvant : EtOH|H₂O (90|10), *n*Bu₄NBF 0,1 mol.L⁻¹, T = 25°C, *v*_{balayage} = 0,2 V.s⁻¹, électrode de travail : carbone vitreux \varnothing = 3mm, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

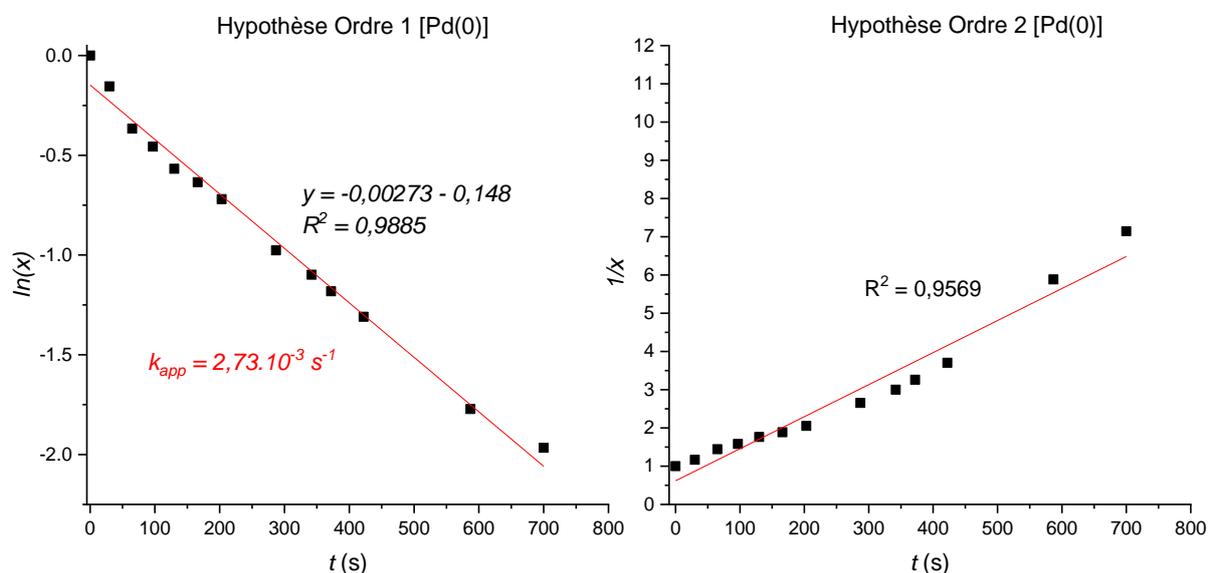


Figure 55 – Tracés de $\ln(x) = f(t)$ et $1/x = f(t)$ du suivi cinétique de l’addition oxydante de PhCl, avec $x = \frac{i - i_{\infty}}{i_0 - i_{\infty}}$.

3.4.4 – Conclusion sur l’addition oxydante

L’identification de la vague d’oxydation O2 du complexe $[Pd^0(tBuXPhos)]$ en voltamétrie cyclique nous a permis par la suite de réaliser des suivis cinétiques de l’addition oxydante dans les conditions de la réaction de Buchwald-Hartwig étudiée. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 15

L’étude des différents dérivés halogénés a montré que les aryyles bromés et iodés présentent des constantes de vitesse similaires, tandis que celle des aryyles chlorés est environ 25 fois plus faible. Un ordre partiel de 1 a été identifié pour le complexe $[Pd^0(tBuXPhos)]$, et un ordre 0 pour l’aryl halogéné, indiquant un mécanisme en deux étapes : **pré-complexation** de l’aromatique sur le palladium puis **rupture de la liaison** carbone-halogène.

La détermination d’un ordre 0 en phosphine permet de confirmer l’hypothèse d’un complexe de palladium(0) monoligandé, tandis que des essais réalisés en présence d’aromatiques inertes permettent d’identifier la rupture de la liaison C-X comme cinétiquement déterminante.

L’étude des effets électroniques des substituants positionnés en *para* de l’halogène s’est montrée infructueuse, d’une part par l’incertitude liée à notre méthode de mesure, d’autre part par le manque d’un nombre important de mesures permettant de minimiser cette incertitude. Ainsi cet effet, s’il existe, n’a pas pu être mis en évidence par nos mesures.

Fait marquant, le système {solvant + catalyseur} développé pour l’amination de Buchwald-Hartwig permet de réaliser l’addition oxydante à température ambiante des dérivés iodés et bromés de façon très rapide, et dans une moindre mesure celle des substrats chlorés de façon rapide.

Tableau 15 – Résumé de l’étude de l’addition oxydante à 25°C et des résultats obtenus.

$v = k[ArX]^a[Pd(0)]^b[tBuXPhos]^c$		
$a = 0, b = 1, c = 0$		
ArX	$k \cdot 10^2 (s^{-1})$	$t_{1/2} (s)$
PhI	$6,5 \pm 1,3$	~ 6
PhBr	$5,6 \pm 0,76$	~ 6
PhCl	$0,27 \pm 0,043$	~ 220 s

3.5 – De l'addition oxydante à l'élimination réductrice

Partant du complexe d'addition oxydante, nous avons suivi par RMN ^{19}F et par voltamétrie cyclique son évolution à travers les différentes étapes du cycle catalytique dans les conditions de la réaction de Buchwald-Hartwig : ajout de l'amine puis de la base.

Le suivi par RMN est détaillé Figure 56. Le complexe d'addition oxydante a été solubilisé dans le solvant EtOH|H₂O à 50 °C, puis les acquisitions ont été réalisées à température ambiante. Ce complexe, en équilibre avec sa forme cationique, présente un signal large centré autour de -124,7 ppm, noté **A**. Lorsque l'on ajoute 10 équivalents de 2-aminopyridine, on observe l'apparition d'un signal intense à -121,3 ppm (**B**), ainsi que la persistance du signal à -124,7 ppm, avec un ratio **B/A** de 2,3.

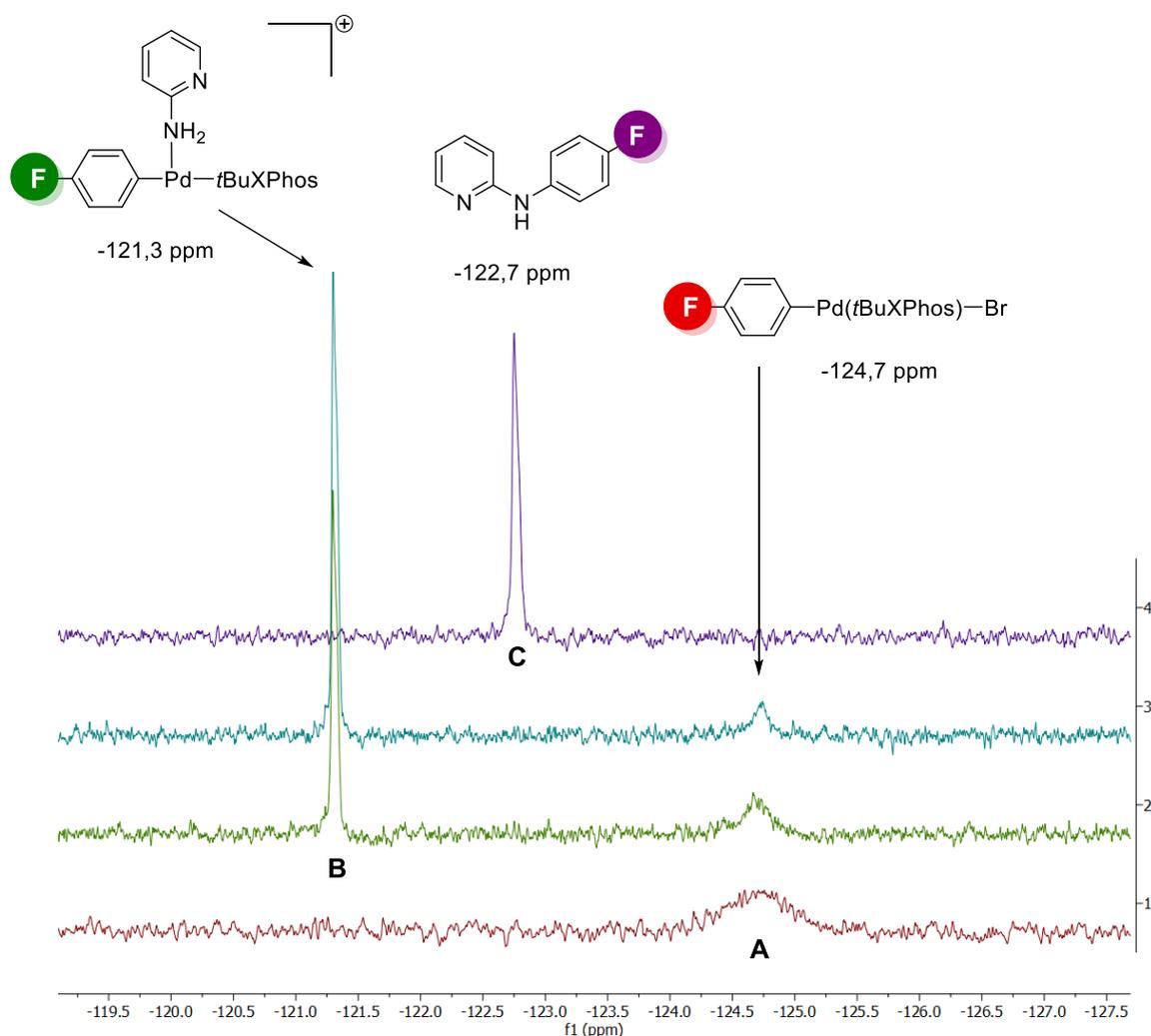


Figure 56 – RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ Complexe d'addition oxydante $[(\text{FPh})\text{Pd}(\text{tBuXPhos})\text{Br}]$ 2 mmol.L⁻¹ (**1**), 45 min après ajout de 2-aminopyridine (10 éq.) (**2**), après rajout de 2-aminopyridine (10 éq.) (**3**), puis après ajout de KOH (10 éq.) (**4**). Solvant EtOH|H₂O (90|10), T = 25°C.

Quarante-cinq minutes après l'ajout de l'amine, le signal **A** est toujours présent, avec un ratio similaire. L'ajout de 10 équivalents supplémentaires de 2-aminopyridine ne fait pas disparaître le pic **A**, néanmoins une diminution de son intégration est observée, avec un ratio **B/A** valant environ 5. Lorsque 10 équivalents de base sont ajoutés dans le tube RMN, on observe dès la première acquisition la disparition totale des pics **A** et **B** et l'apparition d'un pic **C** à $-122,7$ ppm, correspondant au produit de couplage.

L'ensemble de ces observations sont résumées Schéma 73. L'addition de l'amine sur le complexe d'addition oxydante apparaît comme rapide, puisque **B** est formé rapidement, mais la réaction n'est pas totale, puisqu'un excès de 2-aminopyridine (20 équivalents) ne permet pas la disparition totale du signal du complexe d'addition oxydante. En revanche, la déprotonation et l'élimination réductrice sont à la fois rapides et quantitatives, puisque l'ajout de base permet de former immédiatement le produit de couplage de façon quantitative.

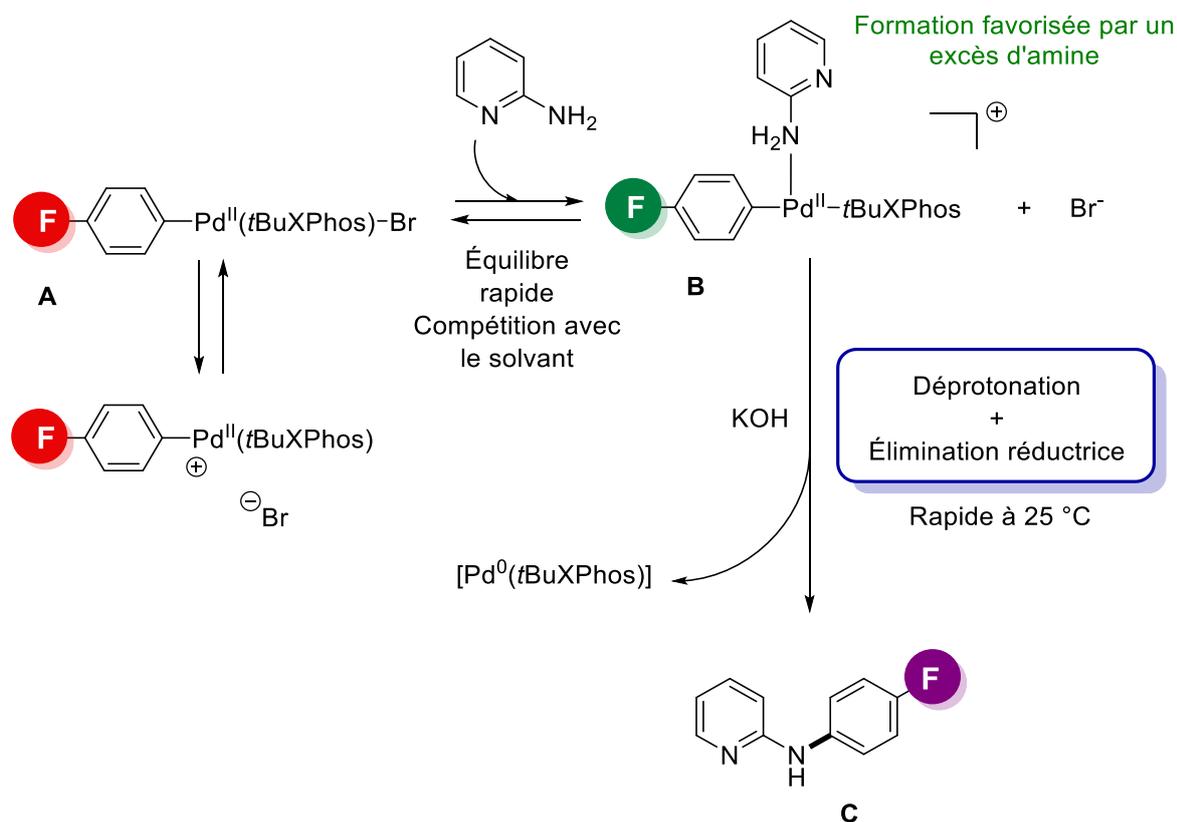


Schéma 73 – Résumé des étapes menant à la formation du produit de couplage à partir du complexe d'addition oxydante.

La formation non quantitative du complexe **B** peut s'expliquer par le fait que d'une part, l'amine est en compétition avec le solvant qui est majoritaire, et d'autre part, sa nucléophilie est diminuée à cause de la proticité du solvant puisqu'elle est engagée dans des liaisons hydrogènes.

Ces observations font échos à l'étude cinétique de la réaction d'amination présentée en deuxième partie de ce chapitre (section 2.4). Nous avons à ce moment-là noté qu'une augmentation de la quantité d'amine permettait une augmentation de la cinétique de la réaction, ainsi que de la conversion et du rendement.

3.6 – Réactivité du complexe [Pd⁰(*t*BuXPhos)] avec le dioxygène et influence du glucose

Les complexes de palladium(0) sont très réactifs vis-à-vis du dioxygène et forment facilement des complexes appelés palladium peroxy. Dans le cas du complexe [Pd⁰(*t*BuXPhos)], nous supposons que le complexe formé par réaction avec le dioxygène est celui présenté Schéma 74. Dans la majorité des cas, ces complexes sont non désirés car inertes dans les réactions de couplage et donc inhibent l'activité du catalyseur, cependant une étude en 2006 a montré qu'ils peuvent intervenir dans le couplage d'acides boroniques.⁷⁰



Schéma 74 – Formation du complexe palladium peroxy

Dans le but d'étudier l'influence du dioxygène sur la réaction de Buchwald-Hartwig, nous avons dans un premier temps réalisé un suivi cinétique par RMN ¹⁹F{¹H} de la réaction en présence de dioxygène. Pour cela, nous nous sommes placés dans les conditions de la réaction modèle de l'étude cinétique menée section 2.4 et représentée Schéma 56, en laissant la solution à l'air libre afin d'avoir du O₂ dissout. Le résultat de ce suivi cinétique, comparé avec la réaction sous atmosphère inerte, sont reportés Figure 57.

En présence de dioxygène, on mesure un temps de demi-réaction d'environ 24 minutes (10 min sous Ar), et au bout de 60 minutes, une conversion de 60% (77% sous Ar) pour un rendement de 39% (75% sous Ar). La réaction est donc plus lente, et moins efficace que celle réalisée sous atmosphère inerte. On peut supposer qu'au cours de la réaction, le catalyseur est progressivement converti en palladium peroxy, inerte dans cette réaction, expliquant la baisse de rendement et la vitesse de réaction plus faible.

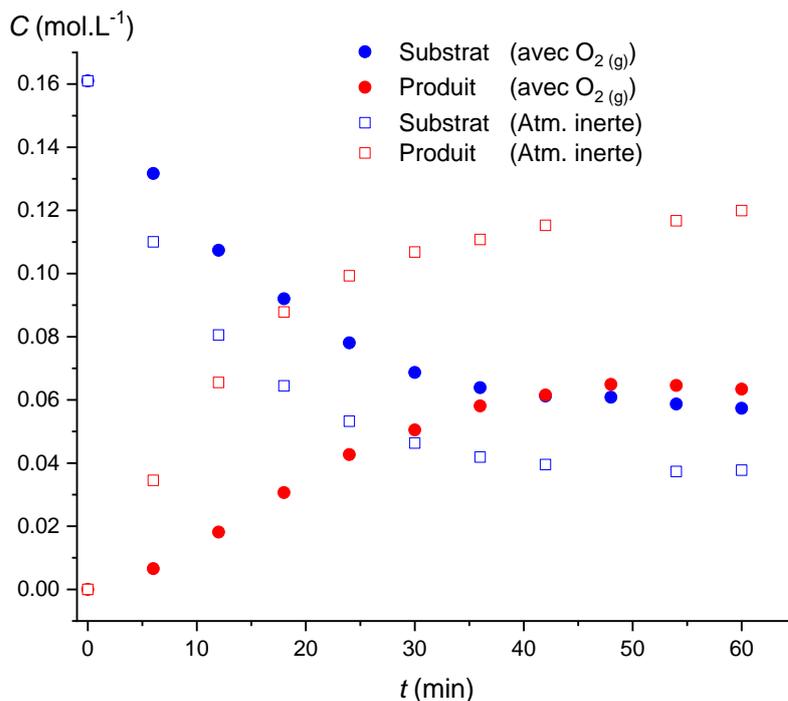
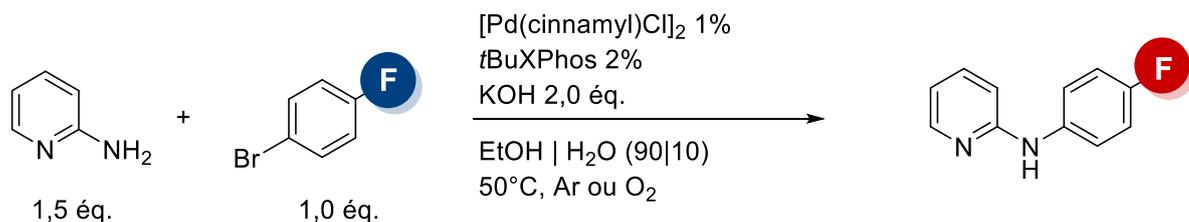


Figure 57 - Suivi de la disparition du substrat et de la formation du produit au cours du temps avec et sans dioxygène.

Afin d'étudier l'influence de O₂ sur le complexe Pd(0) ligandé par *t*BuXPhos, nous nous sommes placés dans les conditions de formation du complexe [Pd⁰(*t*BuXPhos)], et nous avons suivi par voltamétrie cyclique l'évolution de sa vague anodique O₂ après que la solution ait été exposée au dioxygène. Pour cela, le complexe Pd(0) est généré sous atmosphère inerte à 50 °C, puis la solution est aérée pendant quelques secondes. Les voltamogrammes Figure 58 réalisés avant et après ajout de dioxygène, montrent que quelques minutes après oxygénation, la vague anodique O₂ a totalement disparu, et une vague O₃ à +0,62 V d'intensité similaire à O₂ est apparue.

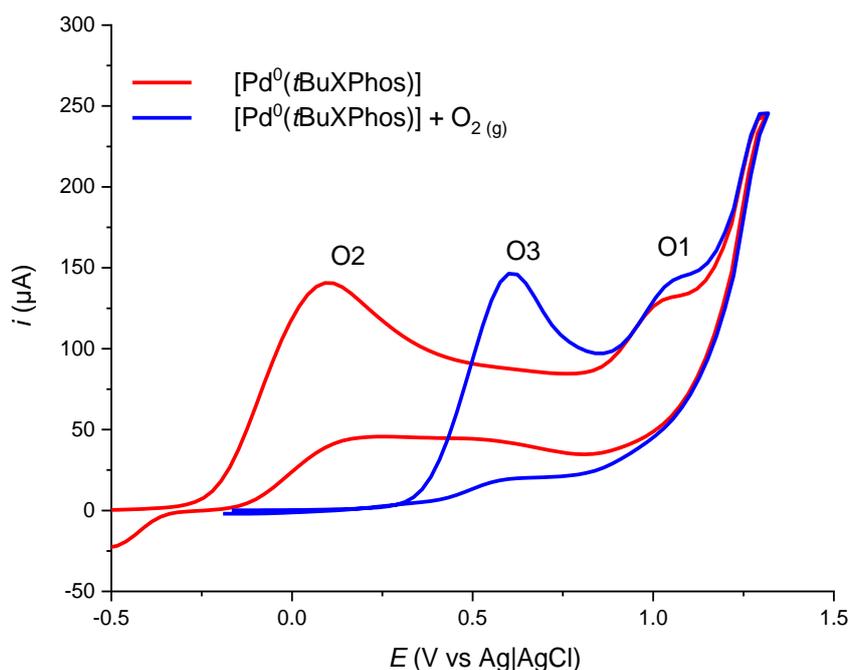


Figure 58 - Évolution des vagues anodiques d'une solution de *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹, [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1mmol.L⁻¹ et KOH 10 mmol.L⁻¹ (courbe rouge), 3 minutes après ajout de dioxygène (courbe bleue). Conditions : solvant EtOH|H₂O (90|10), *n*Bu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, 50 °C, $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

Pour justifier que cette vague O3 est bien liée à un complexe de palladium peroxy présent en solution et inerte face à un aryl halogéné, nous avons ajouté dans la solution 10 équivalents de *para*-fluorobromobenzène. On observe Figure 59 que 10 minutes après l'ajout de l'aryle, la vague O3 persiste, avec une légère baisse d'intensité (10 μA), puis 25 minutes après ajout cette diminution est accentuée (25 μA) et s'accompagne d'une augmentation de la vague O1 de la phosphine. Parallèlement à cela, la formation de palladium black est observée en solution, impliquant que la diminution de O3 serait liée à la transformation du palladium peroxy en palladium black (ce qui libère de la phosphine dans le milieu), et non à la réactivité de Pd-peroxy avec l'aryle bromé. À ce stade, il est important de noter que cette vague O3 est différente de la vague de redissolution anodique O2', puisqu'un polissage de l'électrode la laisse inchangé le voltamogramme.

Une expérience similaire, réalisée sans ajout de *para*-fluorobromobenzène, montre que le palladium-peroxy se convertit également en palladium black, confirmant que l'aryle bromé n'est pas à l'origine de cette transformation.

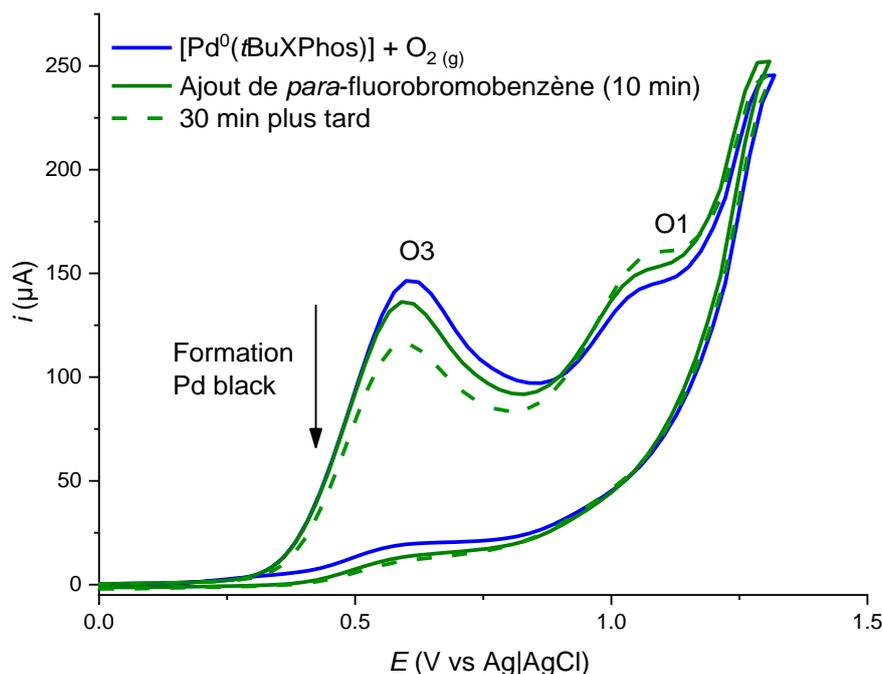


Figure 59 - Évolution des vagues anodiques d'une solution de *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹, [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1mmol.L⁻¹ et KOH 10 mmol.L⁻¹ après ajout de dioxygène (courbe bleue) et 10 minutes après ajout de *para*fluorobromobenzène 20 mmol.L⁻¹ (courbe verte) et 30 minutes plus tard (courbe en pointillés). Conditions : solvant EtOH|H₂O (90|10), *n*Bu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, 50 °C, $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine.

Pour confirmer l'hypothèse que la diminution de O3 est bien liée à la formation de palladium black, un suivi en RMN de la solution a été effectué après l'apparition de la vague O3. En RMN ³¹P (Figure 60), le palladium peroxy se caractérise par un pic à 80,3 ppm, qui reste inchangé après ajout du *para*-fluorobromobenzène. Deux heures après l'ajout de l'aryle, on observe la disparition complète de ce pic, et une formation importante de palladium black dans le tube RMN. En parallèle, une acquisition RMN ¹⁹F après l'ajout de l'aryle et 2h plus tard ne montrent pas l'apparition d'un pic en dessous de -120 ppm, zone caractéristique des complexes *para*-fluoro aryl de palladium(II). Le complexe formé après ajout de dioxygène semble donc ne pas réagir avec l'aryle bromé, contrairement au complexe [Pd⁰(*t*BuXPhos)]., indiquant que l'on forme bien le palladium-peroxy qui se dégrade progressivement en palladium-black.

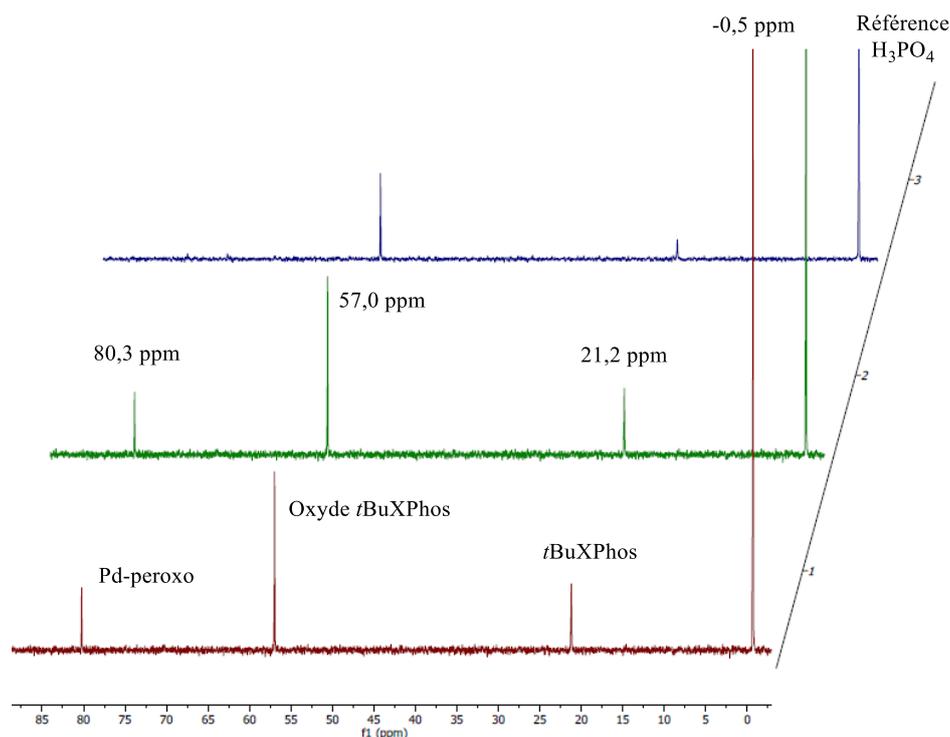


Figure 60 - Spectres RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ d'une solution de (1) $t\text{BuXPhos}$ 6 mmol.L^{-1} , $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (2 mmol.L^{-1}), KOH (10 mmol.L^{-1}), $\text{O}_{2(\text{g})}$ (2) après ajout de *para*-fluorobromobenzène 20 mmol.L^{-1} (3) 2h plus tard. Référence : H_3PO_4 dans un capillaire de DMSO deutéré d^6 .

Suite à l'identification par voltamétrie cyclique de la transformation du $[\text{Pd}^0(t\text{BuXPhos})]$ en Pd-peroxo, nous avons souhaité étudier l'influence du glucose dans cette réaction. Le glucose, comme de nombreux oses, est connu pour être un **ose réducteur** : grâce à sa fonction aldéhyde présente sur sa forme ouverte, il peut facilement s'oxyder pour donner l'acide gluconique (Schéma 75), lui conférant un caractère réducteur.⁷¹ Cette propriété est d'ailleurs utilisée dans l'industrie agroalimentaire pour la conservation des aliments. Bien que la forme cyclique du glucose soit plus favorable, il est en permanence en équilibre avec sa forme ouverte lorsqu'il est mis en solution, comme l'illustre le mécanisme de mutarotation du glucose Schéma 75.

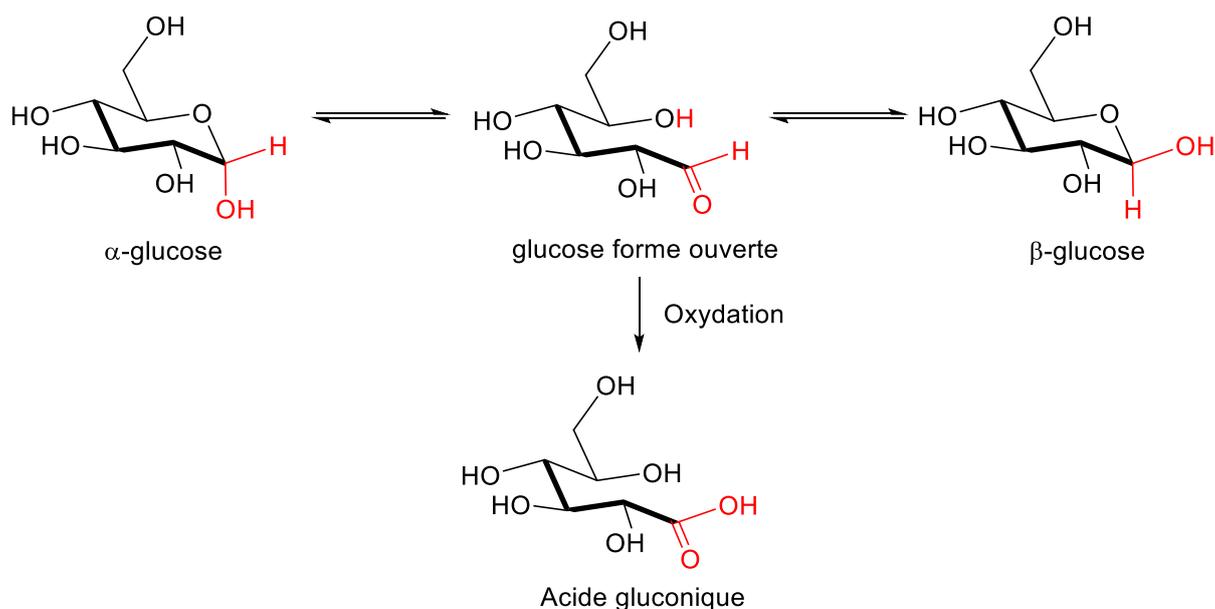


Schéma 75 – Mutarotation du glucose en solution entre anomères α et β , illustrant l'ouverture du cycle et oxydation de la forme ouverte du glucose en acide gluconique.

Le glucose est régulièrement utilisé comme agent réducteur dans les systèmes colloïdaux, pour générer par exemple des nanoparticules de palladium catalytiquement actives.⁷² Un exemple d'homocouplage d'aryl halogéné utilisant un tel système catalytique fut décrit en 2010 par Nacci et son équipe (Schéma 76).⁷³

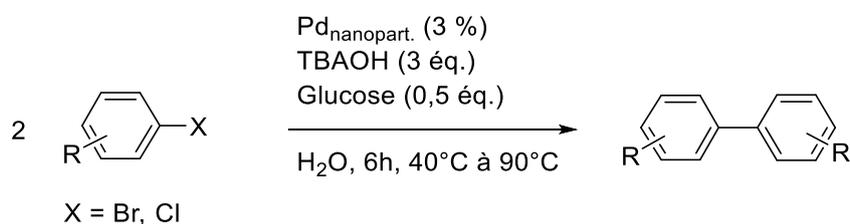


Schéma 76 – Homocouplage d'aryl halogénés catalysé par des nanoparticules de palladium (générées à partir de Pd(OAc)₂, TBAOH et glucose).⁷³

En 2016, Martine Schmitt, Frédéric Bihel et coll. décrivent l'arylation d'amine primaires catalysée au cuivre, grâce à l'utilisation du glucose en tant que réducteur.⁷⁴ La réaction développée se fait dans un milieu aqueux micellaire basique, obtenu par l'utilisation du surfactant TPGS-750-M et de la base NaOtBu (Schéma 77.a). Les similitudes de ce milieu avec celui développé pour l'amination palladocatalysée dans l'eau⁶² (Schéma 77.b) ont mené par la suite Frédéric et son équipe à inclure le glucose lors du développement de la réaction de Buchwald-Hartwig dans l'eau puis dans butanol (Schéma 46).

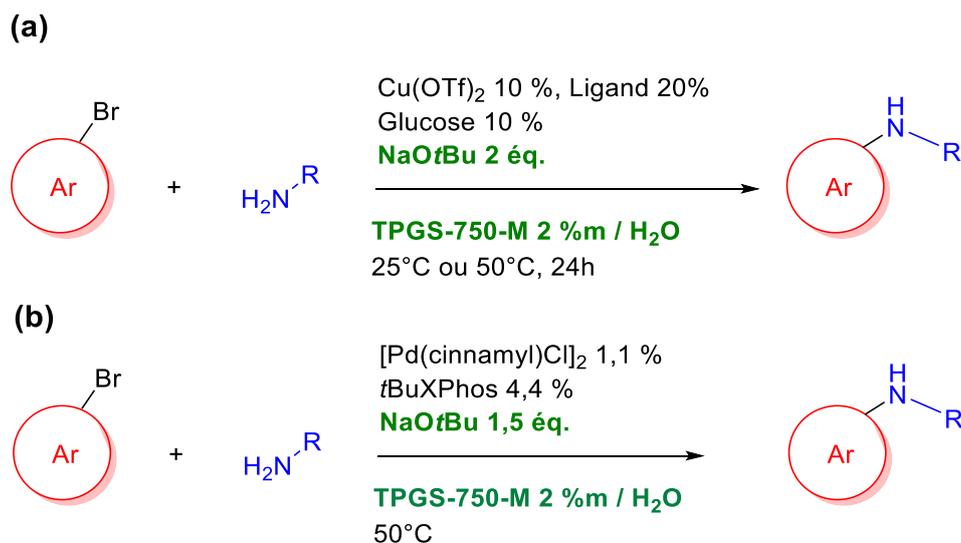


Schéma 77 – Réaction d’amination dans un milieu micellaire aqueux basique catalysée au cuivre⁷⁴ **(a)** ou au palladium⁶² **(b)** développées par Bihel et coll.

L’observation par Frédéric et son équipe de l’amélioration de la réaction d’amination dans le butanol en présence d’une quantité catalytique de glucose peut avoir un lien avec ses propriétés de réducteur. Ce dernier pourrait être capable de prévenir l’oxydation du Pd(0) en Pd-peroxo, augmentant ainsi la longévité du catalyseur au cours de la réaction.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons suivi par voltamétrie cyclique la variation de l’intensité de pic de la vague O2 à 25°C lorsque le complexe [Pd⁰(tBuXPhos)] est mis en présence de dioxygène, avec 10 équivalents de glucose et sans glucose.

L’évolution de l’intensité au cours du temps Figure 61 montre qu’avec ou sans glucose, l’intensité de pic décroît à des vitesses similaires, et devient nulle environ 200 secondes après exposition de la solution au dioxygène.

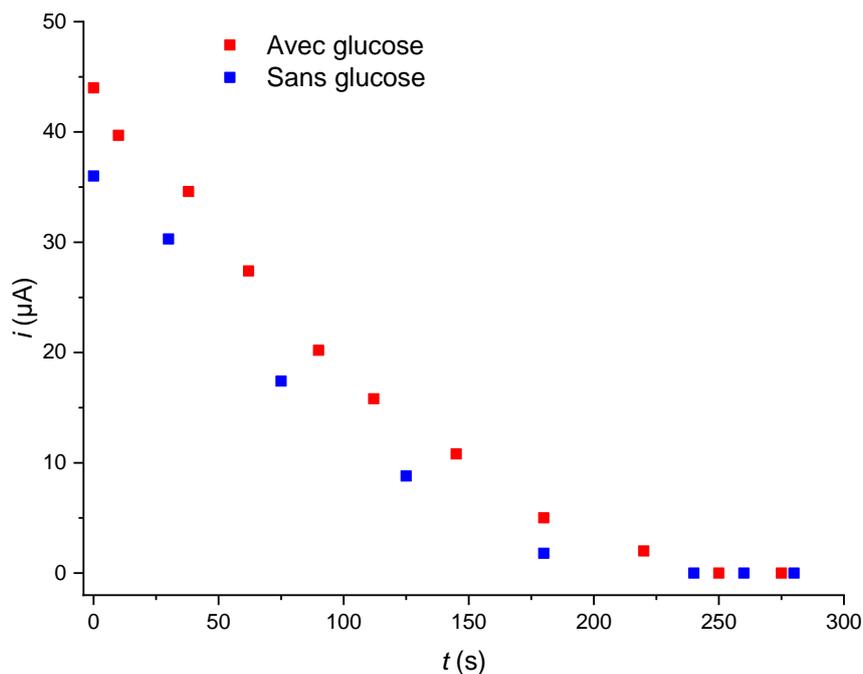


Figure 61 - Suivi temporel de l'intensité de pic de la vague anodique O₂ d'une solution de [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1 mmol.L⁻¹, *t*BuXPhos 6 mmol.L⁻¹ et KOH 10 mmol.L⁻¹ avec D-glucose 20 mmol.L⁻¹ (rouge) et sans glucose (bleu) exposée au dioxygène. Conditions : *n*Bu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, 25 °C, $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl.

Dans ces conditions, cette expérience montre d'une part que le glucose n'empêche pas la formation du palladium-peroxo, au mieux le retarde un tout petit peu, d'autre part que cette réaction est rapide à température ambiante, avec un temps de demi-réaction d'environ 80 secondes. Cette durée reste néanmoins largement supérieure au temps de demi-réaction de l'addition oxydante des aryl bromés et iodés ($t_{1/2} \sim 5\text{-}6 \text{ s}$), expliquant pourquoi un rendement d'environ 40% a été observé pour le suivi cinétique de l'amination en présence de O₂. En effet, en début de réaction, le catalyseur de Pd(0) réagit rapidement avec un aryl halogéné présent en large excès, limitant la réaction avec O₂. En revanche, plus l'avancement augmente, plus l'excès d'aryle diminue, favorisant alors la formation de Pd-peroxo.

En parallèle de nos expériences, Frédéric et son équipe ont mené une étude sur le rendement de la réaction de Buchwald-Hartwig, pour différentes concentrations en catalyseur avec et sans glucose. Pour maximiser la conversion, le temps de réaction a été monté à 48h contre 4h habituellement. Les résultats sont présentés Figure 62.

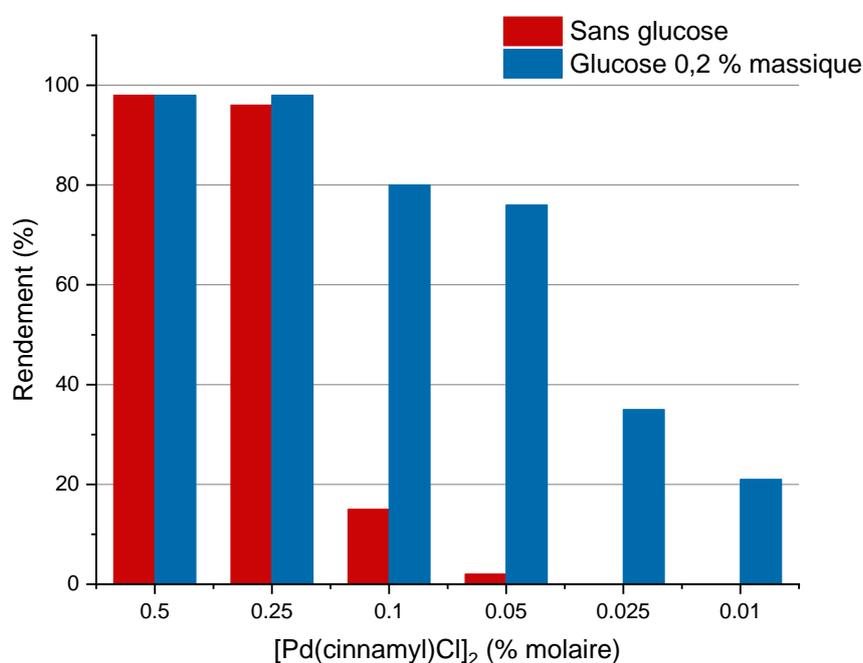
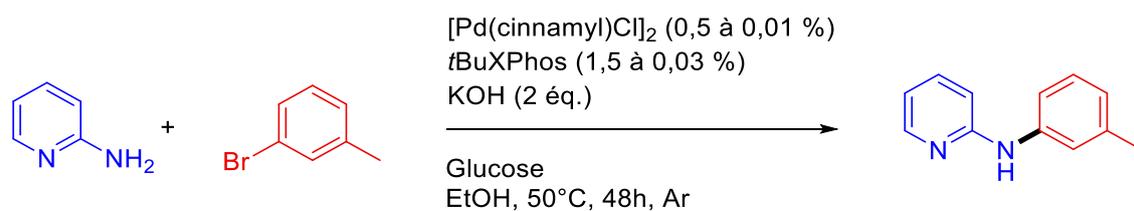


Figure 62 – Effet du D-Glucose sur le rendement de la réaction de Buchwald-Hartwig. Conditions réactionnelles : 3-bromotoluène (1 éq. 5 mmol), 2-aminopyridine (1,5 éq.), EtOH (22,5 mL), 50°C, 48h. Expériences réalisées par Philippe Steinsoultz.

Dans les conditions d'étude utilisées dans ce chapitre, c'est-à-dire pour 0,5% molaire en [Pd(cinnamyl)Cl]₂, aucune différence n'est observée avec ou sans glucose, les rendements sont proches de 100%. Le résultat est similaire lorsque l'on divise par deux la quantité de catalyseur. Néanmoins pour des concentrations plus faibles, une différence nette est observée : le rendement sans glucose tombe à 15% pour 0,1% molaire de [Pd(cinnamyl)Cl]₂, puis zéro (ou presque) pour des concentrations inférieures, tandis qu'en présence de glucose ils restent élevés pour les pourcentages molaires intermédiaires (~80%) et notables pour les plus faibles molaires (20 et 35%). Il y a donc un rôle indispensable du glucose lorsque la concentration en catalyseur diminue. Ces observations peuvent s'expliquer par son rôle d'agent réducteur : lorsque la quantité de catalyseur est très faible, le dioxygène résiduel a un impact plus fort, mais qui peut être atténué à l'aide du glucose.

Le suivi cinétique que nous avons réalisé par voltamétrie cyclique ne nous a pas permis de réellement mettre en évidence cet effet. Cela peut s'expliquer par les différences entre nos conditions d'expérience en électrochimie et celles en conditions réelles. Le rôle du glucose a été mis en évidence dans les conditions de la réaction de Buchwald-Hartwig, sous atmosphère inerte et sur une longue durée. Dans ces conditions, la quantité de dioxygène présente est résiduelle, et le complexe de palladium(0) peut réaliser l'addition oxydante plutôt que réagir avec O₂. De plus, le glucose a une efficacité limitée puisque pour des pourcentages molaires très faibles en source de palladium on observe des rendements assez bas (35 et 20%). Dans notre étude, le Pd(0) réagit uniquement avec O₂, dont la quantité est difficilement maîtrisable. Le rôle protecteur du glucose n'est alors pas suffisamment important pour pouvoir observer un effet dans ces conditions.

4 - Conclusion

En collaboration avec Frédéric Bihel, Martine Schmitt et le doctorant Philippe Steinsoultz, nous avons étudié l'amination de Buchwald-Hartwig catalysée par le système Pd/*t*BuXPhos dans un solvant polaire protique : éthanol|H₂O (90|10).

En utilisant un substrat marqué au fluor, nous avons pu réaliser un suivi cinétique de la réaction par RMN ¹⁹F{¹H}. L'effet des différentes espèces a été étudié, conduisant à une optimisation des conditions initiales. Les conditions proposées ont alors été retenues par Frédéric et son équipe afin de développer le champ d'application de la réaction.

Par la suite, une étude mécanistique a été menée. L'utilisation de la conductimétrie a permis de mettre en évidence l'existence d'un précatalyseur sous forme cationique, dont la formation est favorisée par le solvant. Un comportement d'électrolyte faible a été observé pour cette espèce, avec néanmoins un comportement se rapprochant d'un électrolyte fort dans la gamme de concentration d'étude.

L'étape d'activation générant le complexe de palladium(0) actif dans la réaction a été suivie par voltamétrie cyclique et RMN ¹⁹F{¹H}. Pour cela, le complexe a été généré dans les conditions de la réaction, puis piégé par un substrat bromé présentant un marquage au fluor sous forme d'un complexe d'addition oxydante. Au préalable, la synthèse d'un tel complexe marqué au fluor a été réalisée, afin de caractériser cet intermédiaire dans les conditions d'étude. Ainsi, les conditions de formation du complexe Pd⁰ ainsi que sa vague anodique en voltamétrie cyclique ont été clairement identifiées.

Grâce à cela, l'électrochimie a pu être utilisée pour réaliser une étude cinétique de l'addition oxydante. La réaction du complexe [Pd⁰(*t*BuXPhos)] avec les aryl bromés et iodés a été suivie par chronoampérométrie, tandis que celle avec les aryl chlorés, plus lente, a été suivie par voltamétrie cyclique. Des ordres partiels de 0 pour l'aryl halogéné et pour la phosphine ont été observés, alors qu'un ordre 1 a pu être déterminé pour le palladium(0). Nous avons alors proposé un mécanisme en deux étapes, impliquant une étape de pré-complexation rapide, suivie de la rupture de la liaison carbone-halogène, supposée être cinétiquement déterminante. Aucune différence significative n'a été mesurée entre les dérivés iodés et bromés ($t_{1/2} < 10$ s à 25 °C), en revanche les dérivés chlorés sont plus difficiles à activer pour réaliser l'addition oxydante ($t_{1/2} \sim 220$ s à 25 °C). Nous pouvons souligner le fait que cette étape, plus difficile avec les dérivés chlorés, est tout de même rapide à température ambiante.

Partant d'un complexe d'addition oxydante marqué au fluor, les dernières étapes du cycle catalytique ont été suivies par RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$. Nous avons pu observer que l'étape d'échange du ligand est rapide mais est en compétition avec le solvant (et éventuellement le produit de couplage en conditions de synthèse). La déprotonation et l'élimination réductrice sont également rapides. Nous supposons que dans le solvant d'étude, l'amine est engagée dans des liaisons hydrogènes avec le solvant, diminuant de ce fait sa nucléophilie, et surtout en compétition avec le solvant pour se lier au complexe de palladium. Au vu de nos résultats, l'étape d'échange de ligands semble être l'étape cinétiquement déterminante pour la réaction d'amination. L'augmentation de la quantité d'amine permet de pallier ce problème, ce qui fut observé lors du suivi cinétique de la réaction d'amination par RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$.

Pour finir, nous nous sommes intéressés à l'interaction du complexe $[\text{Pd}^0(\text{tBuXPhos})]$ avec le dioxygène. Un suivi cinétique de la réaction en présence de dioxygène montre que ce dernier inhibe le catalyseur en formant du palladium-peroxo, diminuant ainsi l'activité catalytique. Nous avons par la suite étudié l'influence du glucose sur la formation du palladium-peroxo, sucre initialement présent dans les conditions développées par nos collaborateurs. Après avoir caractérisé par voltamétrie cyclique la transformation du complexe $[\text{Pd}^0(\text{tBuXPhos})]$ en palladium-peroxo, nous avons réalisé un suivi cinétique de cette transformation avec et sans glucose. Alors que nous n'avons observé aucune différence, une étude réalisée par Frédéric et son doctorant Philippe montre que le glucose améliore la longévité du catalyseur lorsque ce dernier est faiblement concentré. L'ose semble avoir un rôle protecteur vis-à-vis de l'oxydation du catalyseur par le dioxygène résiduel, ouvrant la voie à des conditions permettant de diminuer la quantité de catalyseur.

Références

1. Ruiz-Castillo, P., Buchwald, S. L. *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 12564–12649.
2. Ullmann, F., Münzhuber, A. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, 1903, **36**, 404–410.
3. Ullmann, F., Bielecki, J. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, 1901, **34**, 2174–2185.
4. Goldberg, I. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, 1906, **39**, 1691–1692.
5. Ley, S. V., Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 5400–5449.
6. Gao, J., Bhunia, S., Wang, K., Gan, L., Xia, S., Ma, D. *Org. Lett.*, 2017, **19**, 2809–2812.
7. Zhou, W., Fan, M., Yin, J., Jiang, Y., Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 11942–11945.
8. Abdine, R. A. A., Kurpik, G., Walczak, A., Aeash, S. A. A., Stefankiewicz, A. R., Monnier, F., Taillefer, M. *J. Catal.*, 2019, **376**, 119–122.
9. Bariwal, J., Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 9283.
10. Luo, J., Wei, W.-T. *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360**, 2076–2086.
11. Zhang, Y., Takale, B. S., Gallou, F., Reilly, J., Lipshutz, B. H. *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 10556–10561.
12. Lacanau, V., Bonneté, F., Wagner, P., Schmitt, M., Meyer, D., Bihel, F., Bourgeois, D. *ChemSusChem*, 2020, **13**, 5224–5230.
13. Kosugi, M., Kameyama, M., Migita, T. *Chem. Lett.*, 1983, **12**, 927–928.
14. Guram, A. S., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 7901–7902.
15. Paul, F., Patt, J., Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 5969–5970.
16. Louie, J., Paul, F., Hartwig, J. F. *Organometallics*, 1996, **15**, 2794–2805.
17. Guram, A. S., Rennels, R. A., Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 1348–1350.
18. Louie, J., Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 3609–3612.
19. Johansson Seechurn, C. C. C., Kitching, M. O., Colacot, T. J., Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 5062–5085.
20. Surry, D. S., Buchwald, S. L. *Chem Sci*, 2011, **2**, 27–50.
21. Shaughnessy, K. H. *Isr. J. Chem.*, 2019, 180–194.
22. Fitton, P., Johnson, M. P., McKeon, J. E. *Chem. Commun. Lond.*, 1968, 6.
23. Fitton, P., Rick, E. A. *J. Organomet. Chem.*, 1971, **28**, 287–291.
24. Amatore, C., Jutand, A., Khalil, F., M'Barki, M. A. *Organometallics*, 1993, **12**, 3168–3178.
25. Fairlamb, I. J. S. *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 3645.
26. Cong, M., Fan, Y., Raimundo, J.-M., Tang, J., Peng, L. *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4074–4077.
27. Amatore, C., Carre, E., Jutand, A., M'Barki, M. A. *Organometallics*, 1995, **14**, 1818–1826.

28. Amatore, C., Kaïm, L. E., Grimaud, L., Jutand, A., Meignié, A., Romanov, G. *Eur J Org Chem*, 2014, 5.
29. Arduengo, A. J., Harlow, R. L., Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 361–363.
30. Marion, N., Navarro, O., Mei, J., Stevens, E. D., Scott, N. M., Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 4101–4111.
31. Dorel, R., Grugel, C. P., Haydl, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 17118–17129.
32. Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 1534–1544.
33. Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.*, 2007, **46**, 1936–1947.
34. Mann, G., Hartwig, J. F., Driver, M. S., Fernández-Rivas, C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 827–828.
35. David W. Old, Harris, M. C., Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, 2000, **2**, 1403–1406.
36. Old, D. W., Wolfe, J. P., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 9722–9723.
37. Martin, R., Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 1461–1473.
38. Luo, Y.-R. *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC Press., 2002.
39. Mann, B. E., Musco, A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1975, 1673.
40. Fauvarque, J.-F., Pflüger, F., Troupel, M. *J. Organomet. Chem.*, 1981, **208**, 419–427.
41. Paul, F., Patt, J., Hartwig, J. F. *Organometallics*, 1995, **14**, 3030–3039.
42. Hartwig, J. F., Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5373–5374.
43. Littke, A. F., Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 3387.
44. Littke, A. F., Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 10–11.
45. Hundertmark, T., Littke, A. F., Buchwald, S. L., Fu, G. C. *Org. Lett.*, 2000, **2**, 1729–1731.
46. Galardon, E., Ramdeehul, S., Brown, J. M., Cowley, A., Kuok, K., Jutand, A. 4.
47. Barrios-Landeros, F., Carrow, B. P., Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 8141–8154.
48. Hartwig, J. F., Kawatsura, M., Hauck, S. I., Shaughnessy, K. H., Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 5575–5580.
49. Littke, A. F., Dai, C., Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4020–4028.
50. Mauger, C. *Adv Synth Catal*, 2005, 10.
51. Maiti, D., Fors, B. P., Henderson, J. L., Nakamura, Y., Buchwald, S. L. *Chem Sci*, 2011, **2**, 57–68.
52. Roy, A. H., Hartwig, J. F. *Organometallics*, 2004, **23**, 194–202.
53. Fors, B. P., Watson, D. A., Biscoe, M. R., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 13552–13554.

54. Dooleweerd, K., Fors, B. P., Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, 2010, **12**, 2350–2353.
55. Shen, Q., Ogata, T., Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 6586–6596.
56. Widenhoefer, R. A., Buchwald, S. L. *Organometallics*, 1996, **15**, 2755–2763.
57. Li, X., Vince, R. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 5742–5755.
58. Byrne, F. P., Jin, S., Paggiola, G., Petchey, T. H. M., Clark, J. H., Farmer, T. J., Hunt, A. J., Robert McElroy, C., Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process.*, 2016, **4**, 7.
59. Sherwood, J., Clark, J. H., Fairlamb, I. J. S., Slattery, J. M. *Green Chem.*, 2019, **21**, 2164–2213.
60. Affouard, C., Crockett, R. D., Diker, K., Farrell, R. P., Gorins, G., Huckins, J. R., Caille, S. *Org. Process Res. Dev.*, 2015, **19**, 476–485.
61. Lipshutz, B. H., Ghorai, S., Abela, A. R., Moser, R., Nishikata, T., Duplais, C., Krasovskiy, A., Gaston, R. D., Gadwood, R. C. *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 4379–4391.
62. Wagner, P., Bollenbach, M., Doebelin, C., Bihel, F., Bourguignon, J.-J., Salomé, C., Schmitt, M. *Green Chem.*, 2014, **16**, 4170–4178.
63. Salomé, C., Wagner, P., Bollenbach, M., Bihel, F., Bourguignon, J.-J., Schmitt, M. *Tetrahedron*, 2014, **70**, 3413–3421.
64. Gabriel, C. M., Lee, N. R., Bigorne, F., Klumphu, P., Parmentier, M., Gallou, F., Lipshutz, B. H. *Org. Lett.*, 2017, **19**, 194–197.
65. DeAngelis, A. J., Gildner, P. G., Chow, R., Colacot, T. J. *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 6794–6813.
66. Jutand, A. *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 2300–2347.
67. Wagschal, S., Perego, L. A., Simon, A., Franco-Espejo, A., Tocqueville, C., Albaneze-Walker, J., Jutand, A., Grimaud, L. *Chem. – Eur. J.*, 2019, **25**, 6980–6987.
68. Tatsuno, Y., Yoshida, T., Otsuka, S. *Inorg. Synth.*, 1990, **28**, 342–345.
69. Melvin, P. R., Balcells, D., Hazari, N., Nova, A. *ACS Catal.*, 2015, **5**, 5596–5606.
70. Adamo, C., Amatore, C., Ciofini, I., Jutand, A., Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6829–6836.
71. Schenck, F. W. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaAEd.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany 2006; p. a12_457.pub2.
72. Xu, L., Wu, X.-C., Zhu, J.-J. *Nanotechnology*, 2008, **19**, 305603.
73. Monopoli, A., Calò, V., Ciminale, F., Cotugno, P., Angelici, C., Cioffi, N., Nacci, A. *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 3908–3911.

74. Bollenbach, M., Wagner, P., Aquino, P. G. V., Bourguignon, J.-J., Bihel, F., Salomé, C., Schmitt, M. *ChemSusChem*, 2016, **9**, 3244–3249.

Chapitre III

Étude du couplage palladocatalysé des nitroarènes dans la réaction de Suzuki-Miyaura

Cette étude a été réalisée en collaboration avec Piétrick Hudhomme et son équipe de l'Université d'Angers.

Table des matières du Chapitre III

1. État de l'art	163
1.1 – La réaction de Suzuki-Miyaura	163
1.2 – Réactions de couplages palladocatalysés des nitroarènes	165
1.2.1 – Intérêt du couplage des nitroarènes	165
1.2.2 – Étude mécanistique du couplage palladocatalysé des nitroarènes	166
1.2.3 – Couplage de Suzuki-Miyaura des nitropérylènediimides	175
2. Modèle d'étude : addition oxydante de nitropérylènediimides	177
2.1 – Caractérisation du PDI-NO ₂ en voltamétrie cyclique.....	177
2.2 – Synthèse et caractérisation du complexe d'addition oxydante	178
2.3 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par voltamétrie cyclique	180
2.4 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par spectroscopie RMN	185
2.5 – Conclusion	187
3. Extension de l'étude à d'autres nitroarènes.....	188
3.1 – Étude du potentiel de réduction des nitroarènes	189
3.2 – Addition oxydante de divers nitroarènes	192
4. Conclusion et perspectives	194
Références	195

1. État de l'art

1.1 – La réaction de Suzuki-Miyaura

La réaction de couplage palladocatalysé de Suzuki-Miyaura (noté SMC) est une méthode efficace et devenue indispensable pour la construction de liaisons carbone-carbone puisqu'elle fait partie des deux réactions métallocatalysées les plus utilisées pour la formation de liaisons C-C.^{1,2} La réaction est particulièrement importante pour permettre l'obtention de composés biaryliques asymétriques, qui sont des motifs couramment rencontrés en pharmaceutique, agrochimie et chimie des matériaux.³⁻⁶

La réaction SMC a vu le jour en 1979, développée par Akira Suzuki (qui reçut le prix Nobel de chimie en 2010) et Norio Miyaura.^{7,8} Ils réalisent le couplage d'un acide boronique avec un aryle halogéné en milieu basique, catalysé par du palladium (Schéma 78)

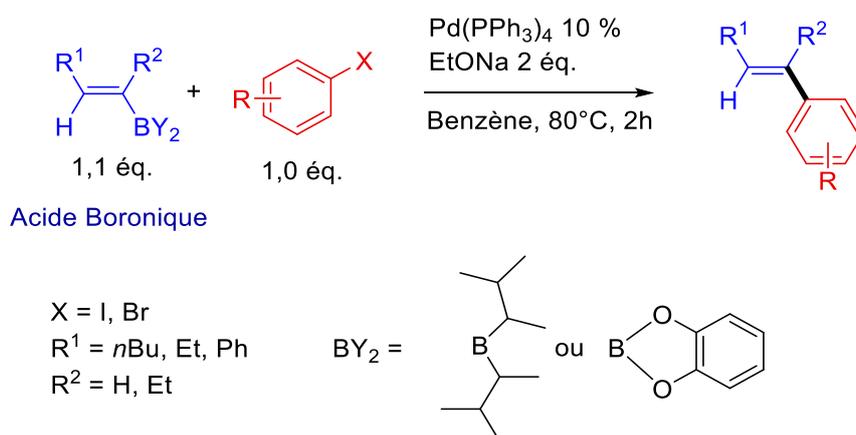


Schéma 78 - Réaction de Suzuki-Miyaura publiée en 1979.⁷

La réaction s'est par la suite développée, permettant aujourd'hui le couplage d'une large gamme de substrats. Parmi eux on trouve notamment :

- les dérivés halogénés (aryles, vinyliques, hétéroaryles) en tant qu'électrophiles
- les acides aryl- et vinyl-boroniques, ainsi que les esters boroniques et les trifluoroborates pour le deuxième partenaire de couplage en tant que nucléophile

Pour ce chapitre, nous focaliserons la discussion sur le couplage aryle-aryle.

L'équation bilan de la réaction palladocatalysée avec un acide boronique ainsi que son mécanisme général sont représentés Schéma 79.^{9,10} Le cycle catalytique comporte trois étapes classiques : l'addition oxydante (AO), la transmétallation (TM) et l'élimination réductrice (ER).

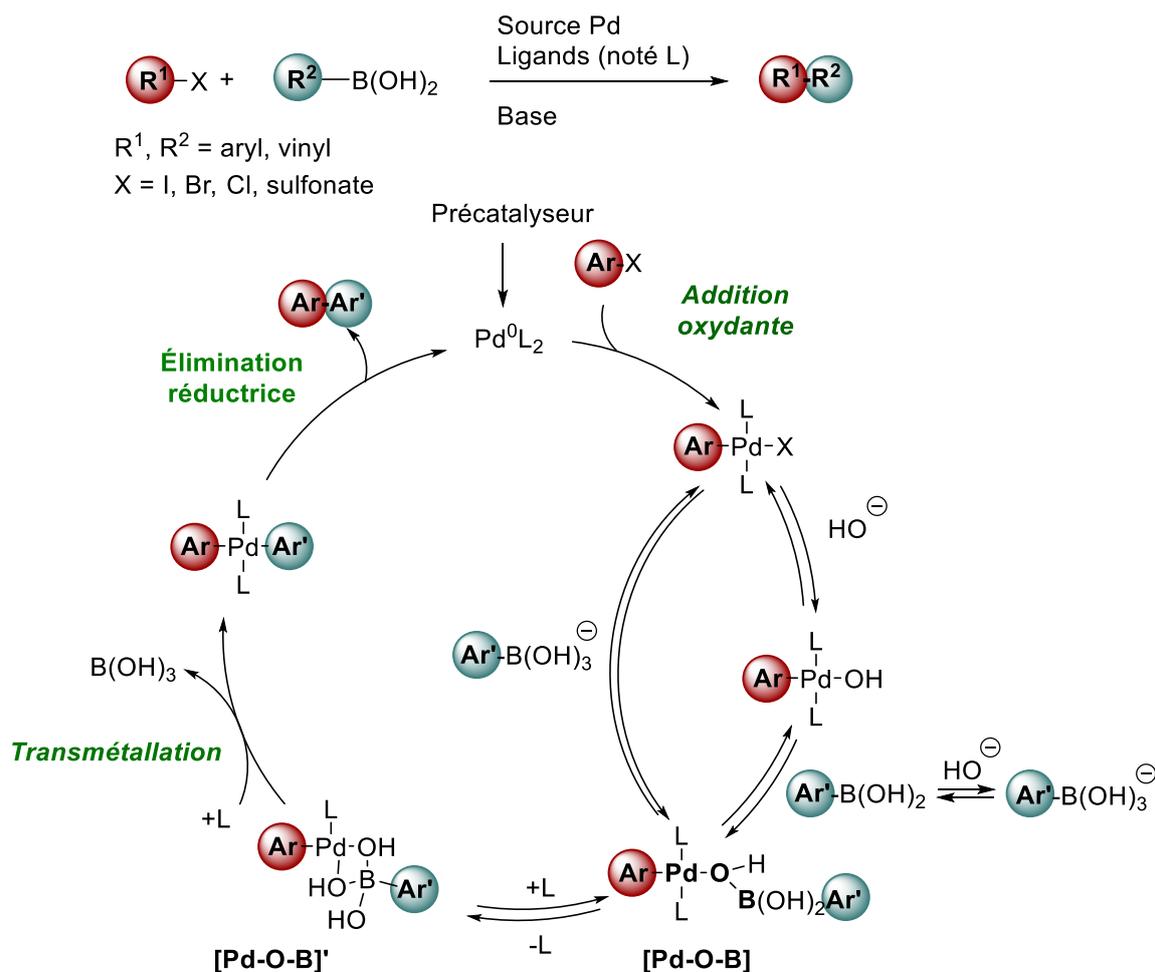


Schéma 79 – Schéma mécanistique général de la réaction SMC palladocatalysée.⁹

L'étape de transmétallation étant généralement l'étape cinétiquement déterminante, elle a fait l'objet de nombreuses études mécanistiques : une étape de pré-transmétallation fut identifiée. Cette étape peut soit se faire à travers l'addition du boronate $[\text{Ar}'\text{B(OH)}_3]$ sur le produit d'addition oxydante,¹¹ soit par l'association de l'acide boronique sur le complexe de palladium hydroxo. La vitesse de cette étape peut être réglée par le ratio base/acide boronique,^{12,13} et l'intermédiaire $[\text{Pd-O-B}]$ a été pour la première fois mis en évidence expérimentalement par le groupe de Denmark^{14,15}. Un tel intermédiaire a d'ailleurs été récemment isolé par Bissember et coll.¹⁰ en utilisant une phosphine portant un groupe aryl boronique.

Le couplage de Suzuki-Miyaura a également été réalisé avec d'autres métaux que le palladium, et des avancées remarquables ont pu être réalisées avec le nickel.¹⁶ Cependant, le palladium reste aujourd'hui encore l'élément prédominant pour ce couplage et, ce chapitre se focalisant sur l'étude d'une réaction SMC palladocatalysée impliquant des nitroarènes, nous ne détaillerons pas l'utilisation d'autres métaux.

1.2 – Réactions de couplages palladocatalysés des nitroarènes

1.2.1 – Intérêt du couplage des nitroarènes

Les dérivés aryliques employés dans les réactions de couplages sont généralement obtenus par fonctionnalisation de nitroarènes. Ils sont usuellement préparés par une séquence classique de réduction d'un nitroarène, suivie d'une diazotation puis halogénéation de type Sandmeyer (Schéma 80).

Les nitroarènes sont présents en abondance, et sont facilement synthétisés par nitration électrophile aromatique des arènes.¹⁷ Avec le développement d'agents fortement électrophiles, le passage par un milieu très acide peut être évité pour la nitration, ce qui permet en stratégie de synthèse de nitrer des molécules polyfonctionnelles dans des étapes tardives.¹⁸ Le groupement nitro étant relativement inerte, il est également possible de nitrer une molécule dans les premières étapes de synthèse, et réaliser un couplage tardif.

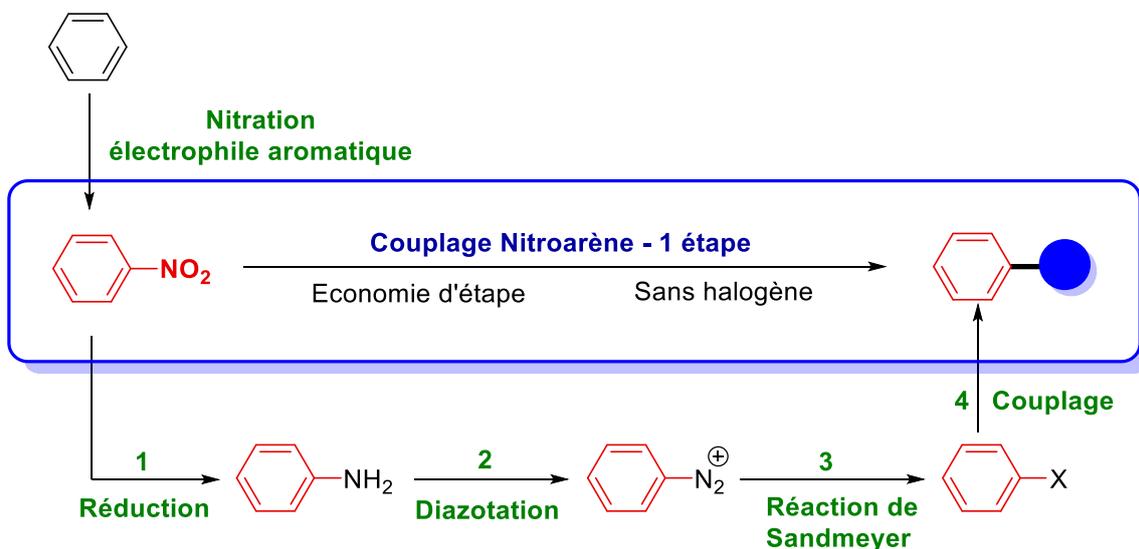


Schéma 80 – Exemples de différents arènes et descriptif des étapes de transformations d'une réaction de couplage à partir d'un nitroarène.¹⁹

On peut rompre des liaisons C-X (X = halogène), C-S, C-O ou encore C-N dans l'addition oxydante, mais la rupture de cette dernière est plus difficile. Ainsi, on transforme généralement la liaison C-N en C-X pour faciliter le couplage, néanmoins cela nécessite plusieurs étapes (Schéma 80). Le développement de nouvelles méthodes a permis le couplage croisé de diazonium (Schéma 81.a)^{20,21} ou de dérivés anilines après alkylation (Schéma 81.b)^{22,23}, dispensant le passage par un dérivé halogéné. Il est également possible d'envisager une méthode plus directe : le couplage croisé des nitroarènes. Cela permettrait à la fois une économie d'étapes, ainsi que l'affranchissement de l'utilisation d'halogènes.

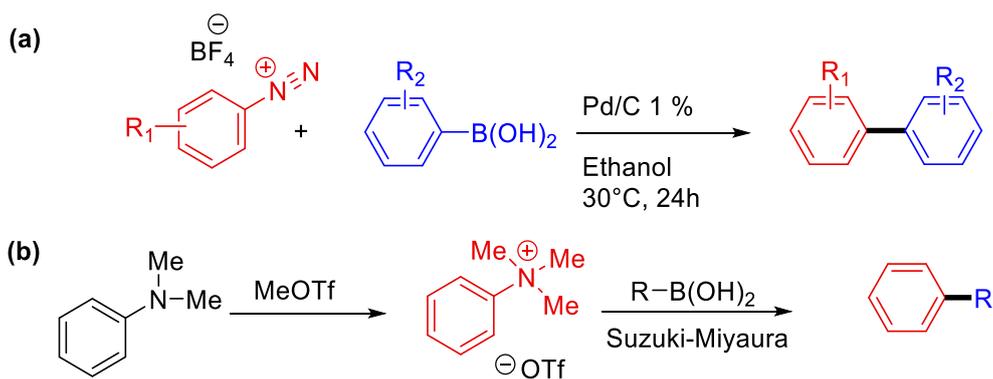


Schéma 81 – Exemple de couplage croisé de diazonium (a)²⁰ et d'une aniline après transformation en sel d'ammonium (b)²².

L'utilisation de nitroarènes pour le couplage croisé est rare, principalement à cause du manque de réactivité des catalyseurs pour rompre efficacement la liaison C-NO₂ et réaliser l'addition oxydante. Malgré cette faible réactivité de la liaison C-NO₂ vis-à-vis du catalyseur, le groupement NO₂ peut entraîner son inhibition²⁴. De plus, les ligands phosphinos employés dans les réactions de couplage peuvent réduire le groupement nitro, formant des dérivés nitrosyles ou nitrènes bloquant le cycle catalytique^{25,26} (Schéma 82).

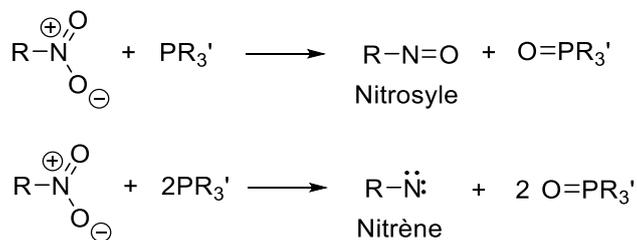


Schéma 82 – Réduction d'un dérivé nitro en nitrosyle ou nitrène par une phosphine.

1.2.2 – Étude mécanistique du couplage palladocatalysé des nitroarènes

Le premier couplage palladocatalysé des nitroarènes a été réalisé en 2013, par Chang et coll. qui décrivent l'éthérification d'un nitroarène avec un acide boronique en présence d'eau (Schéma 83.a).²⁷ Par la suite, ils ont développé une méthode permettant le couplage des nitroarènes avec les phénols (Schéma 83.b).²⁸ La première étape du cycle catalytique est alors supposée être l'addition oxydante du dérivé nitro sur le palladium(0).

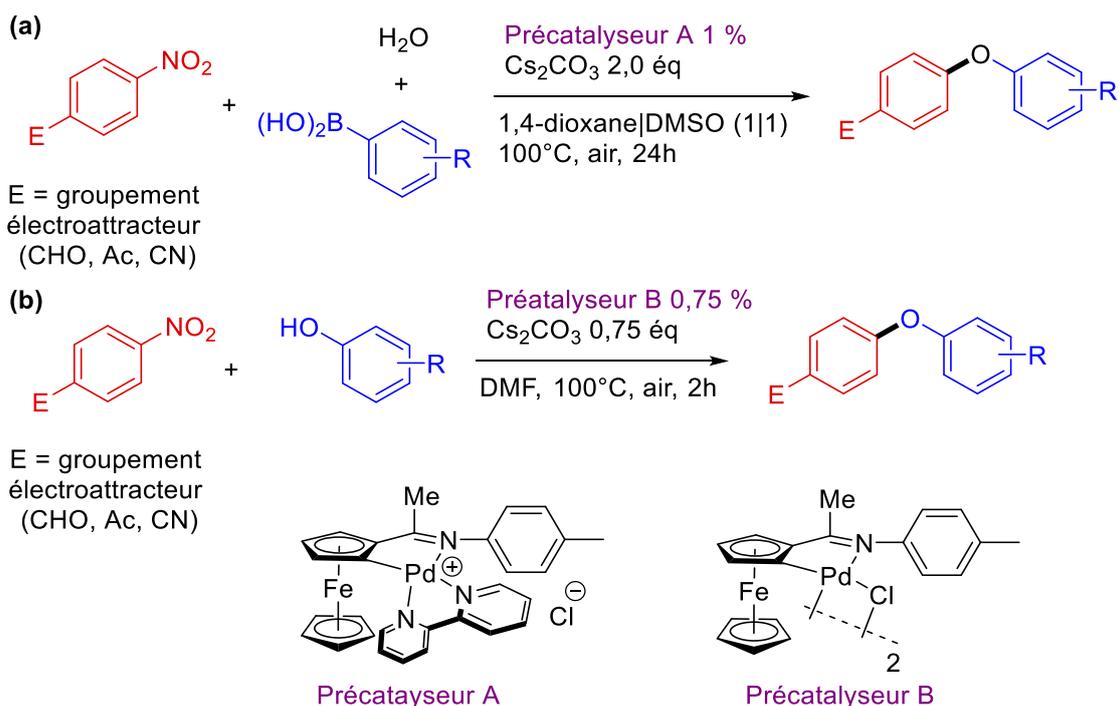


Schéma 83 – Couplage palladocatalysé de nitroarènes avec un acide boronique (a)²⁷ et avec un phénol (b)²⁸.

La première réaction SMC palladocatalysée impliquant un nitroarène a été décrite en 2017 par Nakao, Sakaki et coll.²⁹. En utilisant le système catalytique Pd/BrettPhos (Schéma 84), ils parviennent à réaliser le couplage de nitroarènes substitués en position *ortho* ou *para* par un groupement électrodonneur. Concernant l'acide boronique, le couplage de dérivés acides naphthyl- et thienylboroniques a également été possible.

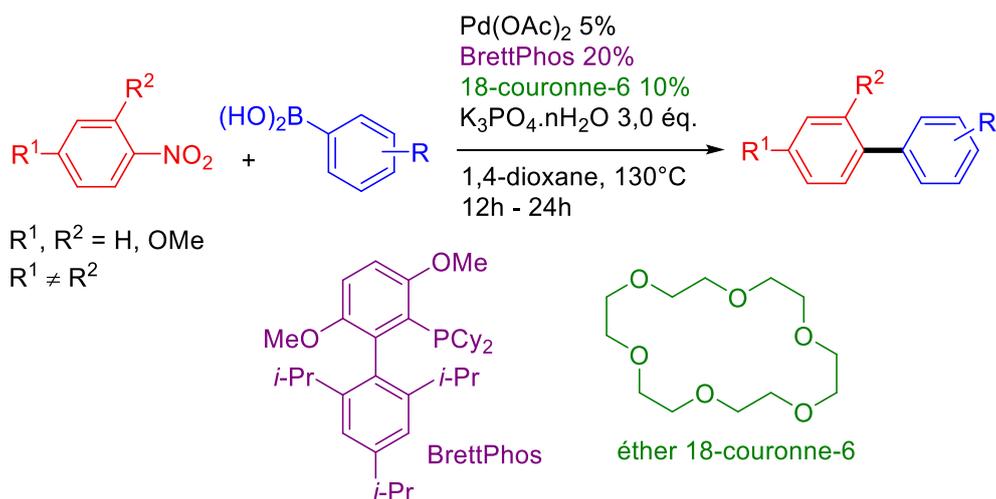


Schéma 84 – Couplage palladocatalysé de Suzuki-Miyaura impliquant un nitroarène.²⁹

En plus d'avoir développé des conditions de couplage efficaces, Nakao et coll. sont parvenus à isoler pour la première fois le produit d'addition oxydante d'un nitroarène. Pour

cela, ils ont synthétisé le complexe d'addition oxydante $[(\text{Ph})\text{Pd}^{\text{II}}(\text{BrettPhos})(\text{NO}_2)]$ **1** à partir de $[\text{Pd}^0(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)(\text{cod})]$, BrettPhos et nitrobenzène et l'ont caractérisé par diffraction des rayons X. Les résultats montrent que le centre métallique est à la fois lié à la phosphine, et au cycle triisopropylphényl (Schéma 85.a), comme classiquement observé pour les phosphines de type Buchwald.

Au cours de la synthèse de ce complexe, ils ont pu observer par RMN ^{31}P et ^1H l'existence d'un intermédiaire, supposé être le complexe $[(\eta^2\text{-arène})\text{Pd}^0(\text{BrettPhos})]$ pour lequel le complexe de palladium est π -coordonné au nitrobenzène. Ce dernier étant peu stable, ils n'ont pas pu l'isoler.

Pour montrer que la π -coordination du complexe $[\text{Pd}^0(\text{BrettPhos})]$ sur le nitroarène est possible, les auteurs ont alors synthétisé le complexe d'addition oxydante **2** en utilisant le 1-nitronaphthalène à la place du nitrobenzène, suivant la même méthode que précédemment. Une analyse par diffraction des rayons X de ce complexe montre l'existence d'une liaison- π entre le centre métallique et une des doubles liaisons du cycle nitré du nitronaphthalène (Schéma 85.a). Le signal à 40,4 ppm décrivant le complexe **2** en RMN ^{31}P a également été observé lors du couplage du 1-nitronaphthalène avec l'acide phénylboronique, suggérant que le complexe η^2 -arène est un intermédiaire du cycle catalytique (Schéma 85.c).

Enfin, ils observent que le complexe **1** réagit avec l'acide *para*-méthoxyphénylboronique en présence de K_3PO_4 à 25 °C pour donner le biaryle désiré (Schéma 85.b). Cette réaction marche également en l'absence de base, mais un chauffage à 60 °C est nécessaire. Ces résultats soutiennent le fait que le complexe **1** est un intermédiaire du cycle catalytique.

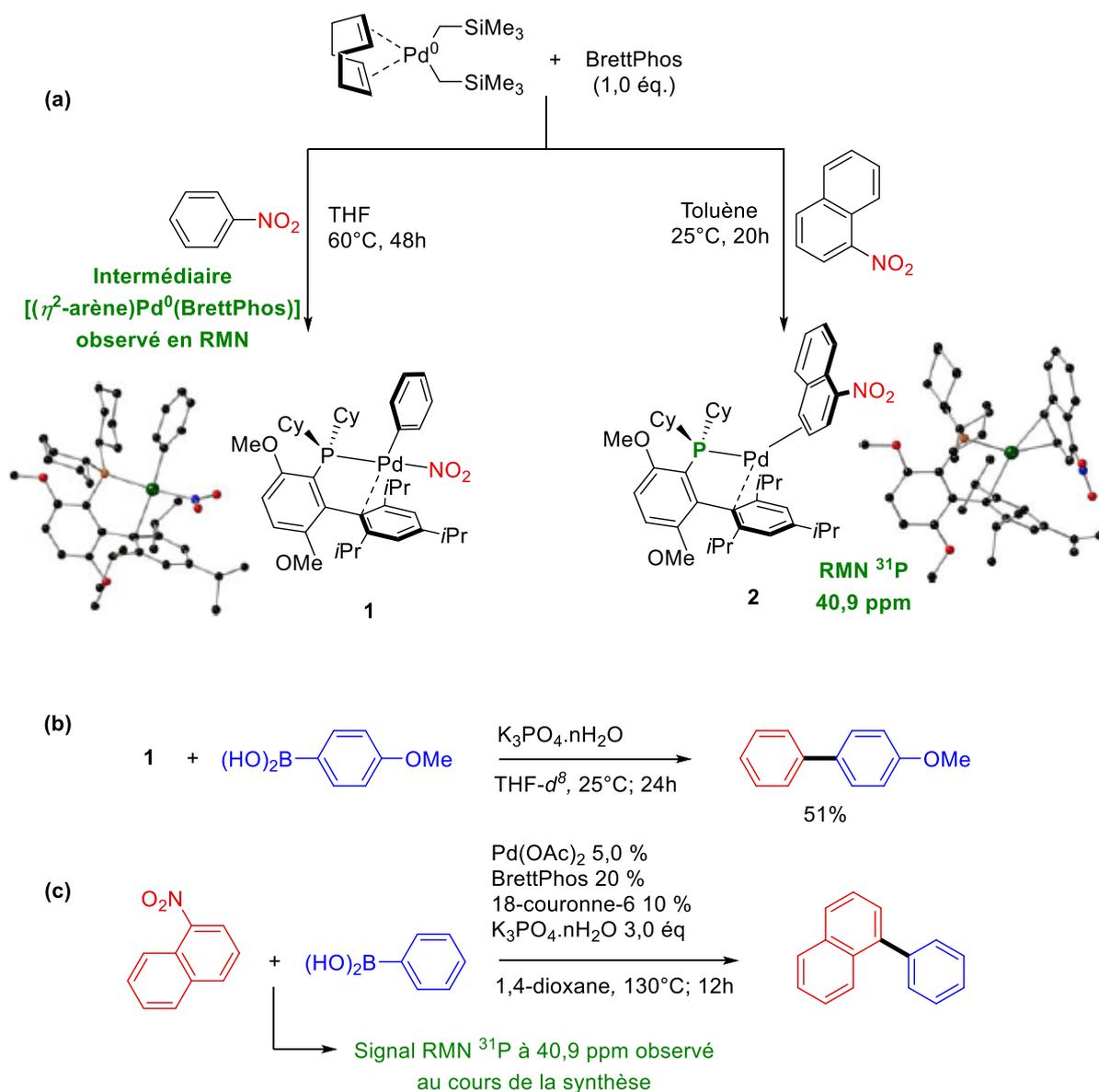


Schéma 85 – Synthèse et structure cristallographique des complexes d'addition oxydante [(Ph)Pd⁰(BrettPhos)(NO₂)] **1** et [η^2 -1-nitronaphthalène]Pd^{II}(BrettPhos) **2** (a). Couplage de l'acide *para*-methoxyphénylboronique avec le complexe **1** (b). Couplage du 1-nitronaphthalène avec l'acide phénylboronique (c).

Les auteurs proposent alors le cycle catalytique représenté Schéma 86. Le premier intermédiaire du cycle est le complexe [(η^2 -nitroarène)Pd⁰(BrettPhos)], puis s'en suit l'addition oxydante du nitroarène, une étape de transmétallation impliquant le boronate (ou bien l'acide boronique), et enfin une élimination réductrice pour former le biaryle.^k

^k Par soucis de simplicité et de lecture, nous avons représenté le cycle catalytique des auteurs et n'avons pas ajouté d'étape de pré-transmétallation comme représenté schéma 2.

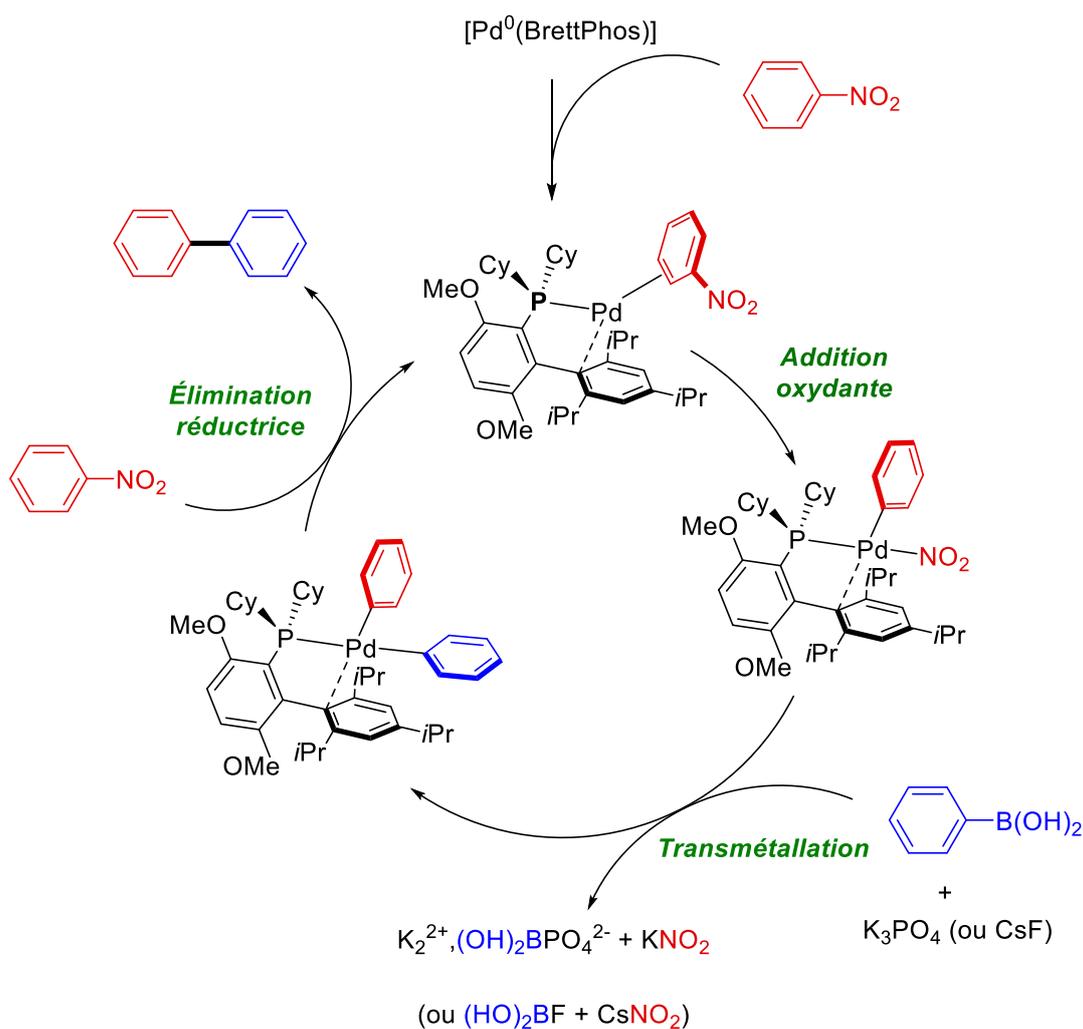


Schéma 86 – Cycle catalytique proposé par Nakao et coll. pour l'addition oxydante des nitroarènes avec $[Pd^0(\text{BrettPhos})]^{29}$.

Étant donné que la transmétallation et l'élimination réductrice sont possibles à 25 °C (Schéma 85.b), l'étape cinétiquement déterminante semble être la formation du complexe d'addition oxydante. Nakao, Sakaki et coll. réalisent alors le couplage compétitif entre le 4-nitroanisole et le 4-trifluorométhylnitrotoluène (Schéma 87) et observent que le biaryl à partir de ce dernier est obtenu avec un rendement plus important, appuyant l'hypothèse d'une addition oxydante comme étape cinétiquement déterminante.

Le cycle catalytique proposé a été étayé par une étude DFT, qui confirme également que l'addition oxydante est l'étape cinétiquement déterminante.

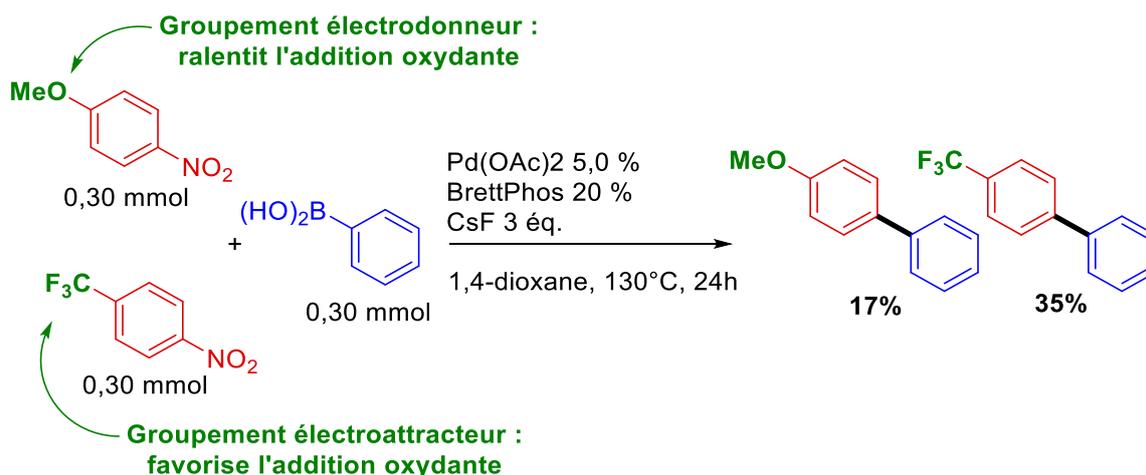


Schéma 87 – Compétition entre le 4-nitroanisole et le 4-trifluorométhylnitrobenzène pour le couplage avec l'acide phénylboronique.²⁹

En 2018, le même groupe publie une étude théorique sur l'effet du ligand dans l'addition oxydante des nitroarènes.³⁰ L'interaction du ligand BrettPhos sur le centre métallique, à la fois à travers la liaison phosphore-palladium et la π -coordination sur le cycle 2,4,6-tri(isopropyl)phényl, augmente fortement l'énergie de l'orbitale la plus haute occupée (notée HO, localisée sur le palladium) du complexe métallique. Ce renforcement du caractère nucléophile du palladium favorise l'interaction entre le nitroarène et le complexe [Pd⁰(BrettPhos)], accélérant l'addition oxydante (Schéma 88). À l'inverse, une phosphine non enrichie électroniquement comme PPh₃ ne permet pas au complexe Pd⁰(PPh₃)₂ de réaliser l'addition oxydante. Ils identifient que la phosphine BrettPhos-NMe₂, plus enrichie que son homologue BrettPhos, devrait être un meilleur ligand pour le couplage des nitroarènes car elle augmente plus en énergie la HO.

En revanche, il a été observé expérimentalement que des phosphines très enrichies, mais également très encombrées, comme la *t*BuBrettPhos, ne permettent pas le couplage des nitroarènes. En effet, bien que la *t*BuBrettPhos permette l'addition oxydante des nitroarènes, son encombrement trop important déstabilise le complexe [(Ar)Pd^{II}(*t*BuBrettPhos)(NO₂)] à cause de la répulsion stérique, et favorise l'élimination réductrice (Schéma 88). Ces phosphines enrichies et encombrées peuvent alors être utilisées pour la nitration des arènes halogénés.³¹

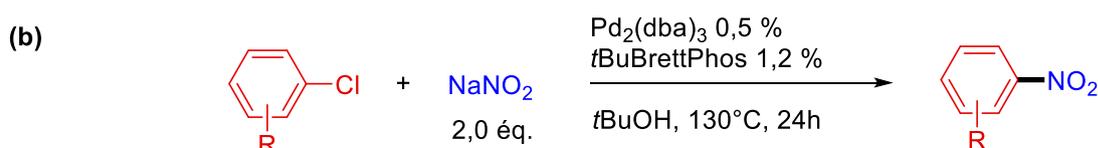
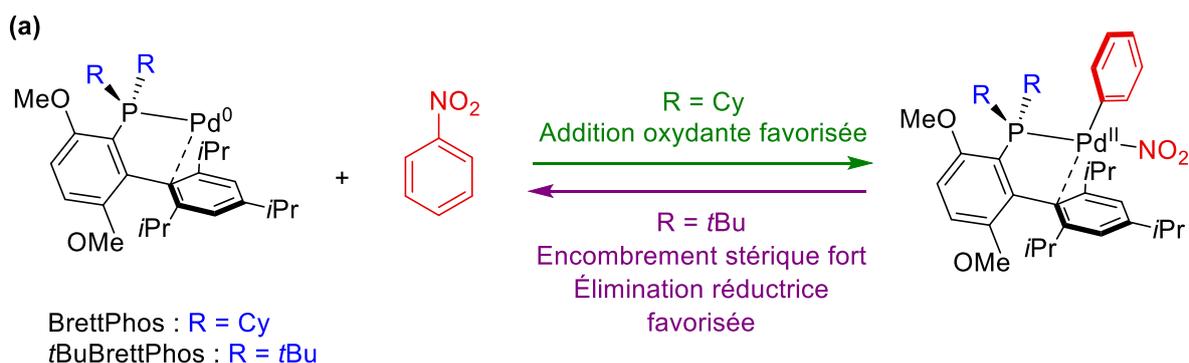


Schéma 88 – Influence du ligand sur l’addition oxydante des nitroarènes et l’élimentation réductrice du complexe d’addition oxydante (a) et exemple de nitration de dérivés du chlorobenzène (b)³¹.

Le groupe de Nakao a également utilisé le système Pd/BrettPhos pour réaliser l’amination de Buchwald-Hartwig des nitroarènes.³² Ils parviennent notamment à coupler des nitroarènes substitués par des groupements électrodonneurs. Le mécanisme proposé est analogue à celui présenté pour la réaction SMC Schéma 86 : la transmétallation est ici remplacée par une étape d’échange de ligands entre NO₂ et l’amine, s’en suit la déprotonation de cette dernière et enfin l’élimentation réductrice.

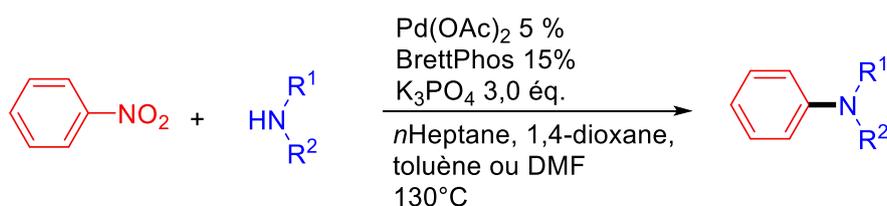


Schéma 89 – Amination de Buchwald-Hartwig des nitroarènes en utilisant le système catalytique Pd/BrettPhos.³²

Bien que les réactions de couplages présentées ci-dessus ouvrent de nouvelles perspectives dans la chimie des nitroarènes, certains problèmes demeurent d’un point de vue pratique : une quantité de catalyseur élevée (Pd > 5 %), l’utilisation d’un ligand coûteux (BrettPhos) en large excès (10 – 20 %) ainsi qu’une température élevée (T = 130 °C). De plus, le ligand phosphine peut être oxydé par le groupement nitro. Pour pallier ces problèmes, les équipes de Nakao et coll.³³ ainsi que Wu, Chen et coll.³⁴ ont publié en 2019, de façon

indépendante, l'utilisation de ligands NHC pour le couplage des nitroarènes. Cette famille de ligands peut en effet être une solution pour améliorer la réaction puisqu'ils possèdent un caractère σ -donneur plus élevé que celui des phosphines (facilitant l'addition oxydante), mais sont également plus tolérants vis-à-vis de l'oxydation.

L'équipe de Nakao a basé ses recherches sur l'emploi de ligands imidazo[1,5-a]pyridinylidène, dont la structure est similaire à celle de la BrettPhos (Schéma 90).³³

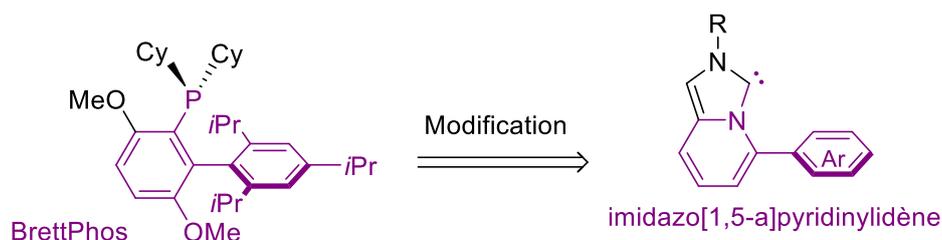


Schéma 90 - Lien structural entre la phosphine de Buchwald BrettPhos et le carbène imidazo[1,5-a]pyridinylidène

Pour comparer la performance de ces carbènes avec la BrettPhos, ils réalisent le couplage du *para*-méthoxynitrobenzène avec l'acide phénylboronique, en présence de 1 % de Pd(OAc)₂ et 2 % de ligand. Ils identifient 3 ligands NHC donnant un rendement supérieur à 60%, alors que la BrettPhos ne fournit qu'un rendement de 6 % (Schéma 91.a). Un suivi réalisé par chromatographie en phase gazeuse (Schéma 91.b) montre que le système Pd/NHC (NHC = L1) est supérieur au système Pd/BrettPhos à la fois en termes d'activité catalytique et de durée de vie.

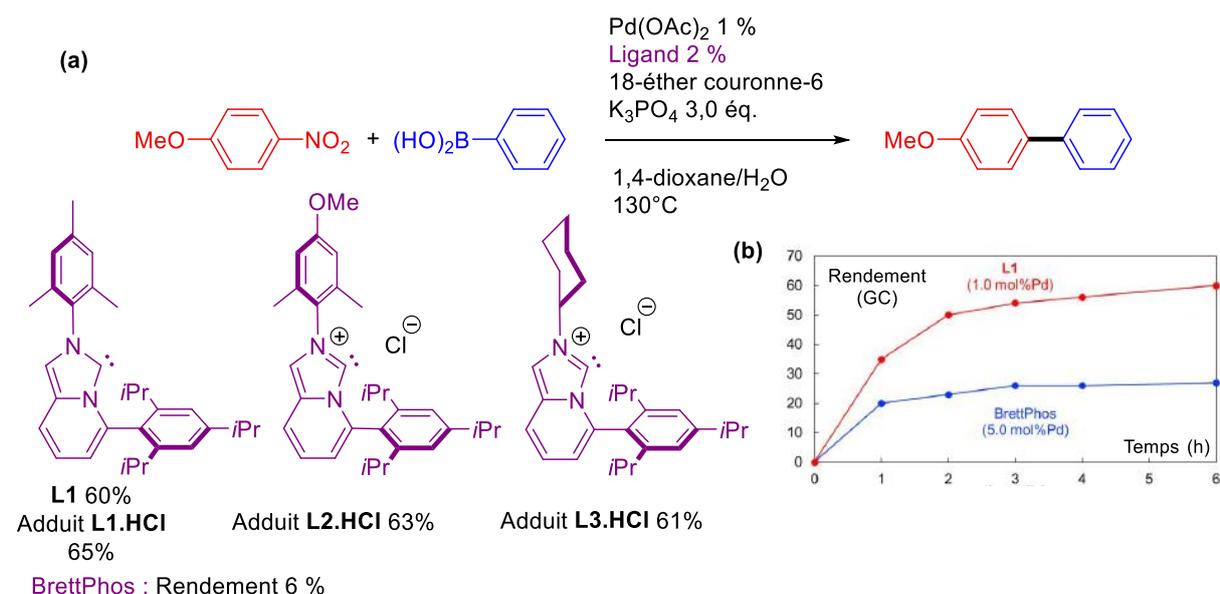


Schéma 91 - Réaction de Suzuki-Miyaura avec le ligand BrettPhos et différents ligands NHC (a).³³ Evolution du rendement du couplage du *para*-méthoxynitrobenzène avec l'acide phénylboronique en présence de 1 % de L1 (rouge) et 5 % de BrettPhos (bleu) (b).

Les auteurs utilisent également le ligand **L1** pour réaliser un couplage de Buchwald-Hartwig et observent de meilleurs rendements qu'avec la BrettPhos (29 % avec NHC contre 6 % avec la phosphine).

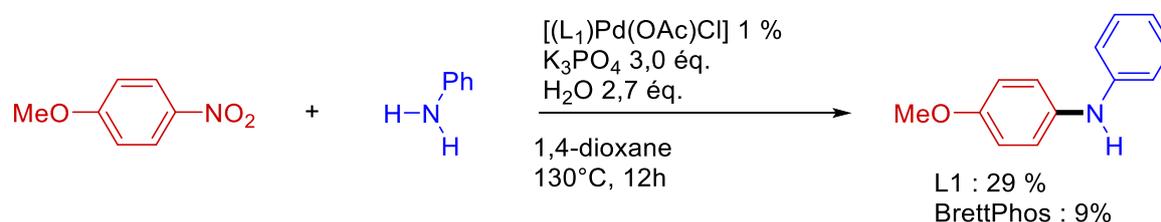


Schéma 92 – Réaction de Buchwald-Hartwig en utilisant le système Pd/NHC. D'après Nakao et coll.³³

Le groupe de Wu³⁴ a quant à lui utilisé comme ligands des sels d'imidazo[1,5-*a*]pyridinium. Ils identifient le système Pd/**L4** comme étant le plus efficace, avec $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ comme base et le TDA (tris(3,6-dioxaheptyl)amine) comme additif. Ils parviennent à coupler des acides arylboroniques (Schéma 93.a) mais également des acides alkylboroniques avec de bons rendements (Schéma 93.b).

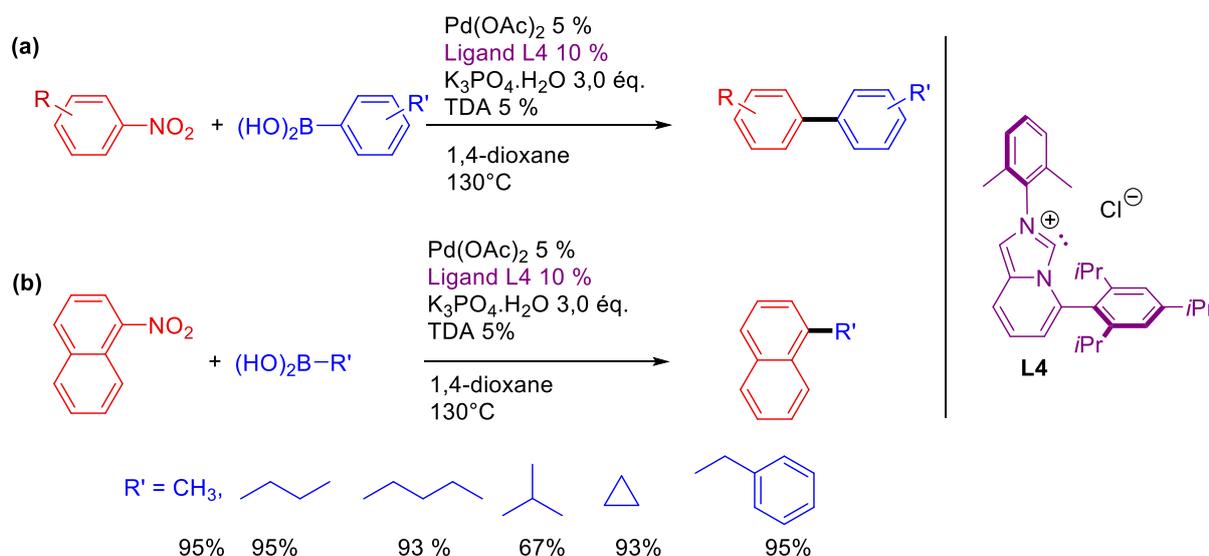


Schéma 93 – Couplage de nitroarènes avec des acides phénylboroniques (a) et acides alkylboroniques (b) en utilisant le système Pd/**L4**.³⁴

1.2.3 – Couplage de Suzuki-Miyaura des nitropérylènediimides

En 2018, le groupe de Piétrick Hudhomme a développé le couplage de dérivés nitropérylènediimides (noté PDI-NO₂) en utilisant le complexe [Pd⁰(PPh₃)₄].³⁵ Leur but était alors de synthétiser des composés biaryliques à partir de PDI, précurseurs dans la synthèse de dyades PDI-C₆₀ dont les propriétés électroniques permettent des applications dans les matériaux électroluminescents (Schéma 94)

Le couplage des bromo-PDI est généralement utilisé pour former les précurseurs biaryliques, néanmoins la préparation des dérivés PDI-Br présente un faible rendement à cause de la formation non contrôlée de produits de dibromation (22% de rendement sur l'exemple Schéma 94). À l'inverse, les dérivés PDI-NO₂ s'obtiennent facilement et de manière régiocontrôlée par nitration à partir d'acide nitrique fumant HNO₃. Le passage par un nitroarène est donc une voie de synthèse plus intéressante que l'utilisation de dérivés bromés.

En 2019, Hudhomme et coll. ont utilisé à nouveau [Pd⁰(PPh₃)₄] pour réaliser le couplage de plusieurs PDI-NO₂ et préparer des multimères (dimères, trimères, tétramères) de dérivés PDI. Ce couplage se présente comme une alternative aux couplage des PDI-Br pour permettre la formation de multimères dont les propriétés électroniques présentent des applications pour les matériaux photovoltaïques.³⁶

Dans le but de mieux comprendre la réactivité des PDI-NO₂ dans la réaction de Suzuki-Miyaura, Piétrick Hudhomme a contacté notre groupe afin de mener une étude mécanistique. Nous allons présenter ici les premiers résultats de l'addition oxydante des PDI-NO₂ dans les conditions développées par Piétrick ainsi que leur possible extension à d'autres aromatiques nitrés.

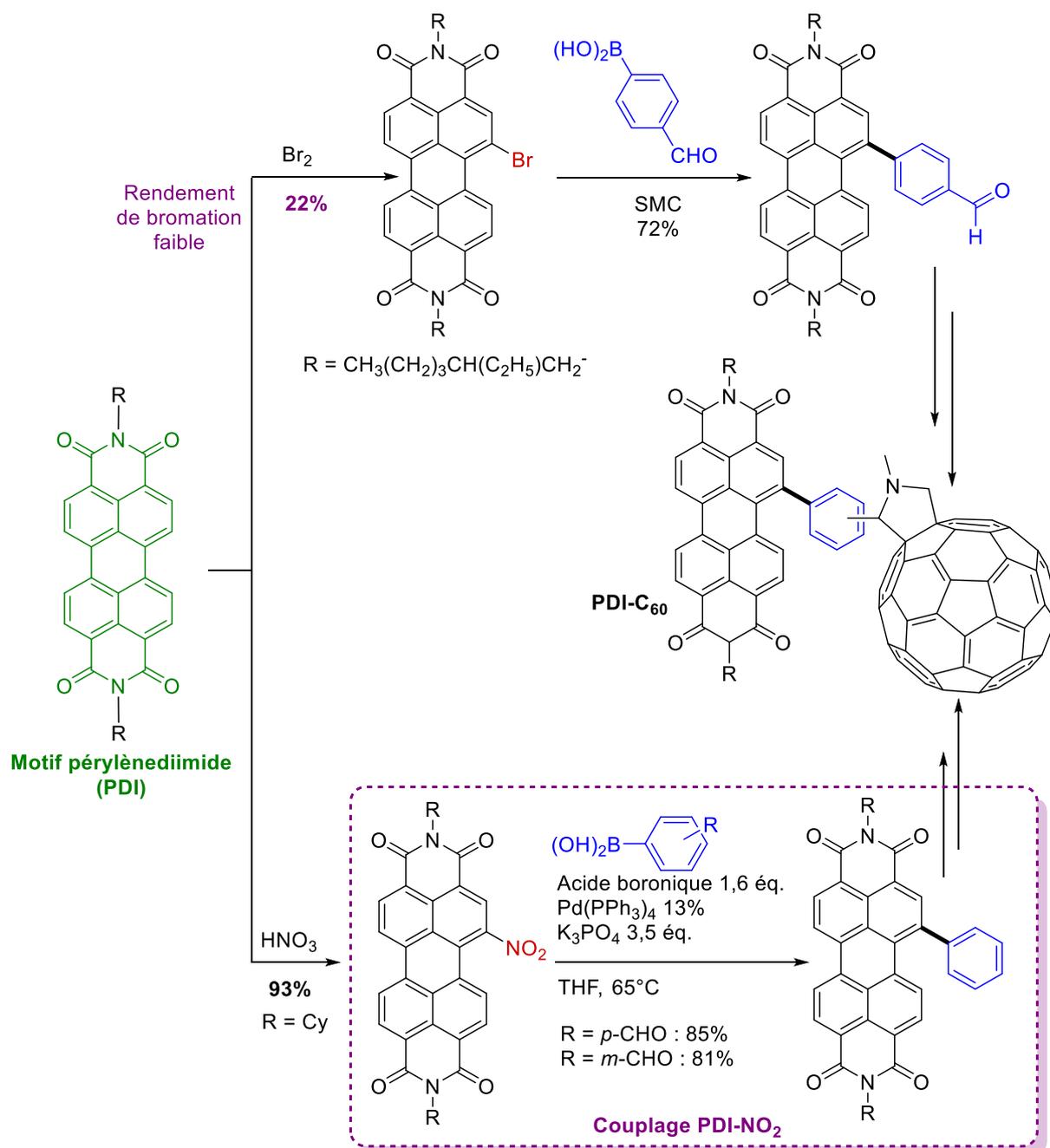
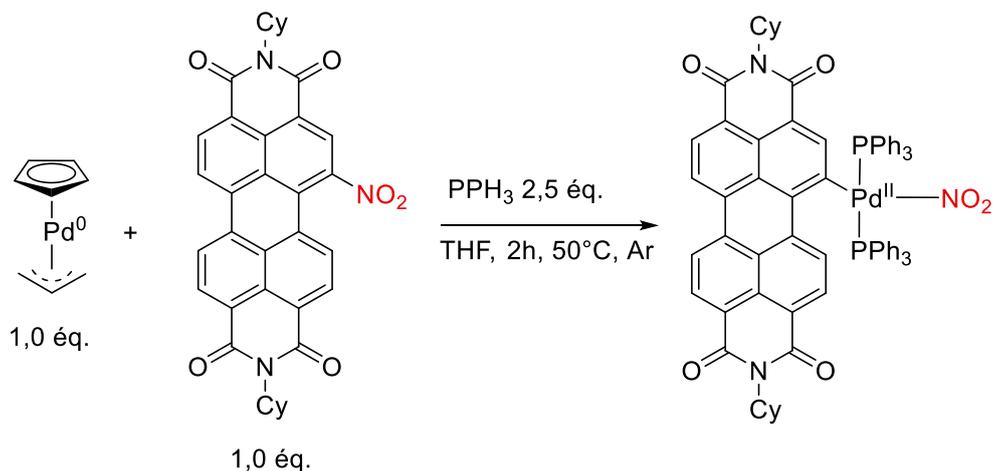


Schéma 94 – Voies de synthèse de dérivés PDI-C₆₀ utilisant un nitroarène ou un bromoarène.³⁵

2.2 – Synthèse et caractérisation du complexe d'addition oxydante

Afin d'étudier la formation du complexe d'addition oxydante, nous l'avons dans un premier temps synthétisé et caractérisé par RMN et voltamétrie cyclique.

La synthèse a été réalisée en présence de complexe $[\text{Pd}^0(\text{allyl})(\text{cyclopentadiényl})]$ (1,0 éq.) avec le PDI- NO_2 **1** (1,0 éq.) et la triphénylphosphine PPh_3 (2,5 éq.) dans le THF à 50 °C.



En RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, le complexe se caractérise par deux pics, à 17,8 ppm et 20,8 ppm dans le THF, tandis que dans le dichlorométhane seul le pic à 17,8 ppm est observé (Figure 64).

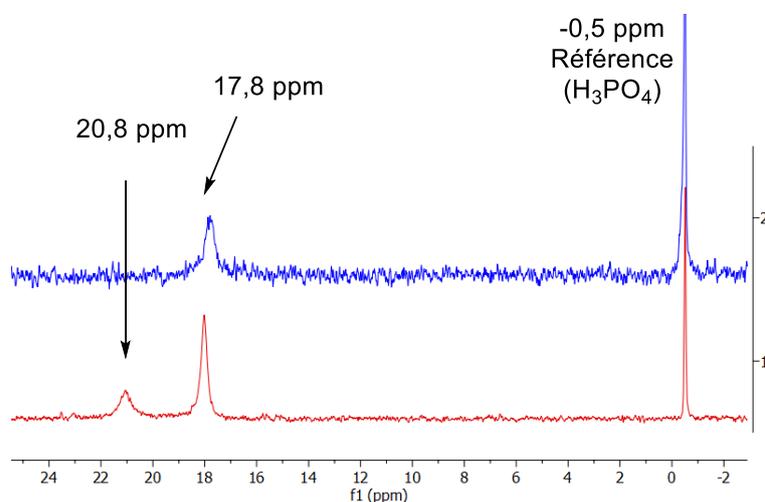


Figure 64 – Spectres RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du complexe d'addition oxydante **2** dans le THF (1) et dans le dichlorométhane (2) à 25°C. Référence : H_3PO_4 dans un capillaire contenant du DMSO-d_6 .

Dans le THF, lorsqu'on augmente la température d'acquisition de 25 °C à 50 °C on observe la coalescence des deux pics à 17,8 et 20,8 ppm (Figure 65.a). Cela indique que ces deux signaux correspondent à 2 espèces en équilibre. Ces deux espèces peuvent être dues à deux modes de coordination différents des ions nitrites, ou bien à l'existence d'une forme coordonnée par le THF qui est plus coordinant que CH_2Cl_2 (Figure 65.b).

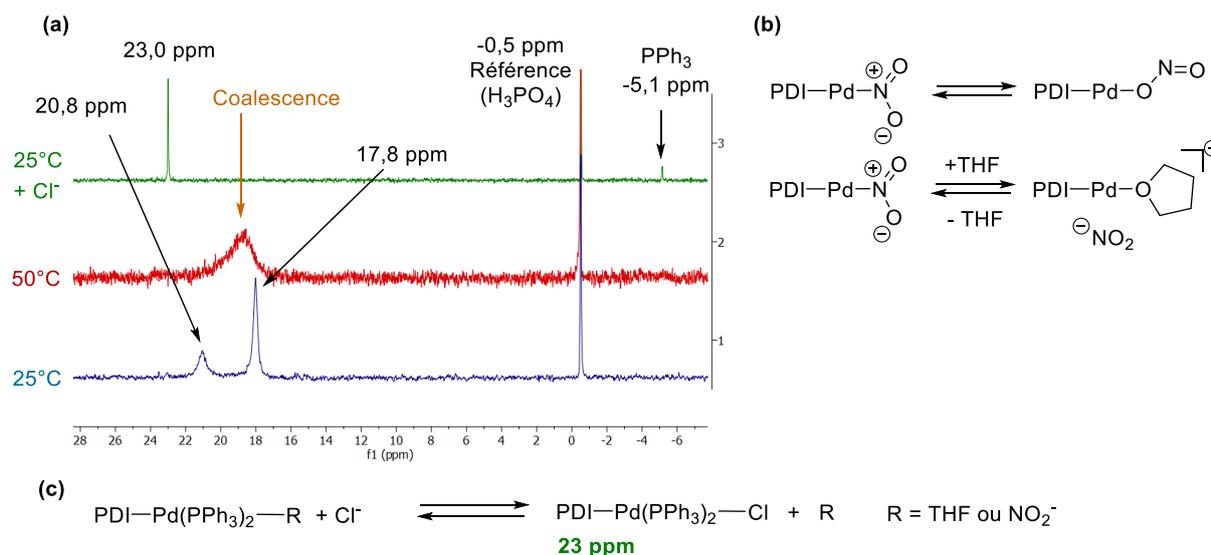


Figure 65 – (a) Spectres RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du complexe d'addition oxydante **2** dans le THF à 25 °C (1) et 50°C (2), et à 25 °C après ajout de $n\text{Bu}_4\text{NCl}$ (2 éq) (3). Référence : H_3PO_4 dans un capillaire contenant du $\text{DMSO}-d_6$. (b) Équilibres possibles expliquant la présence de deux pics à 25°C. (c) Formation du complexe lié par un chlore.

Lorsque l'on ajoute à 25 °C des ions chlorures dans le milieu (Figure 65 spectre 3), on observe la disparition des pics à 17,8 et 20,8 ppm au profit d'un pic intense à 23,0 ppm ainsi que celui de la phosphine libre à 5,1 ppm (faible). L'ajout de chlorure permet la formation d'un complexe lié à un chlorure, et on peut également envisager le remplacement d'une phosphine par un chlorure ou la formation d'un dimère avec chlorures pontants.

Les deux pics à 17,8 et 20,8 ppm sont donc caractéristiques du complexe d'addition oxydante **2**. Nous utiliserons cette caractérisation par la suite pour réaliser un suivi cinétique en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

Le complexe **2** a été également caractérisé par voltamétrie cyclique. Il présente en réduction deux vagues cathodiques réversibles R3 à -0,6 V et R4 à -1,1 V différentes des vagues observées pour le $\text{PDI}-\text{NO}_2$ (Schéma 97).

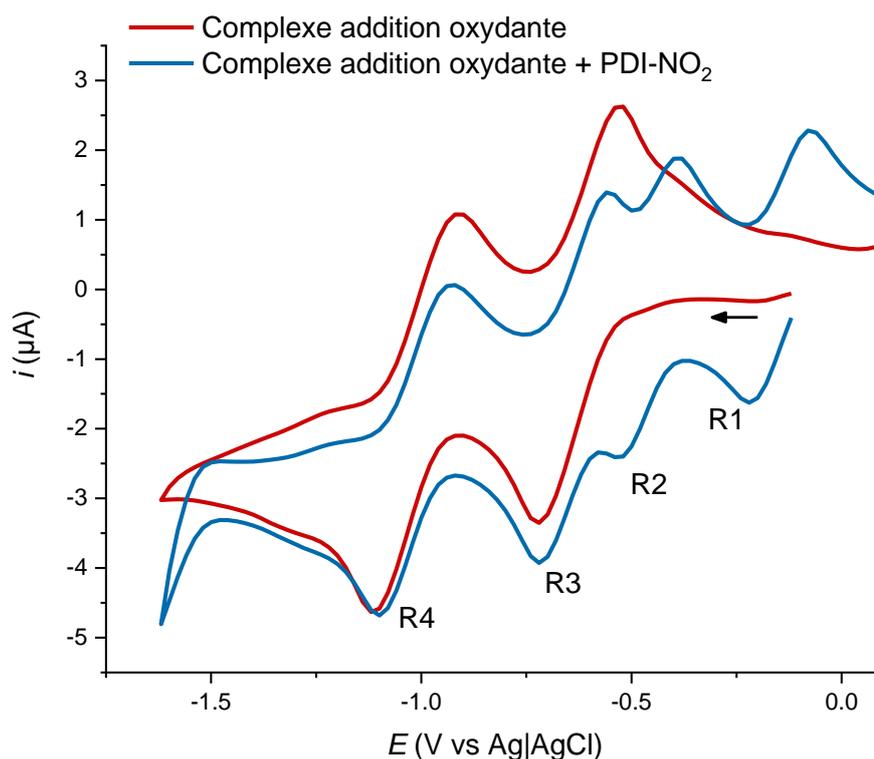


Schéma 97 – Vagues cathodiques d'une solution de complexe $[(\text{PDI})\text{Pd}^{\text{II}}(\text{PPh}_3)_2(\text{NO}_2)]$ 2 mmol.L^{-1} dans le THF à $25 \text{ }^\circ\text{C}$, et après ajout de PDI-NO_2 1 mmol.L^{-1} . Conditions : $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, $v_{\text{balayage}} = 0,1 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3 \text{ mm}$, contre électrode : platine.

2.3 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par voltamétrie cyclique

Suite à la caractérisation des vagues cathodiques du complexe **2**, nous avons souhaité réaliser un suivi cinétique de sa formation par voltamétrie cyclique lors de l'addition oxydante du PDI-NO_2 **1** en présence du complexe $[\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4]$.

En premier lieu, nous nous sommes placés dans des conditions stœchiométriques, avec $[\text{PDI-NO}_2] = [\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4] = 4 \text{ mmol.L}^{-1}$, dans le THF à $40 \text{ }^\circ\text{C}$.¹

Les voltamogrammes obtenus sont représentés Figure 66. On observe dès les premières minutes la formation de la vague cathodique R4, caractéristique du complexe d'addition oxydante **2**. L'intensité de cette vague progresse au cours du temps. Concernant le réactif **1**, on constate que l'intensité de sa vague cathodique R1 reste constante pendant environ 40 minutes puis commence à diminuer. Ce phénomène s'explique par la faible solubilité de **1** dans le milieu : nous avons pu constater en aval de cette expérience que dans ces conditions, la solubilité maximale de **1** est d'environ 2 mmol.L^{-1} .

¹ Le choix de la température résulte d'un aspect pratique. À des températures plus élevées, le solvant s'évapore vite (la cellule électrochimique n'est pas parfaitement hermétique) ce qui fausse la mesure, tandis qu'à température ambiante la réaction est bien plus lente.

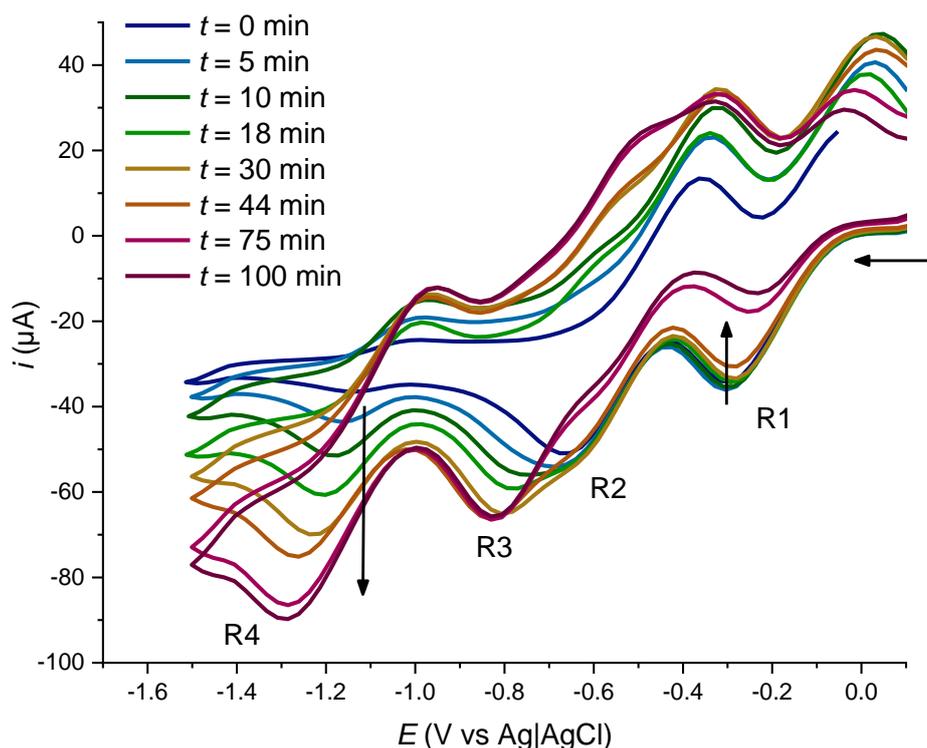


Figure 66 - Suivi cinétique de l'addition oxydante de PDI-NO₂ **1** 4 mmol.L⁻¹ avec Pd⁰(PPh₃)₄ 4 mmol.L⁻¹ dans le THF à 40 °C. Conditions : Ar, nBu₄NBF 0,1 mol.L⁻¹, T = 40 °C, v_{balayage} = 0,2 V.s⁻¹, électrode de travail : carbone vitreux ø = 3mm, C.E. : platine.

Ainsi, durant les 45 premières minutes de l'expérience la solution est saturée en PDI-NO₂, expliquant que l'intensité de R1 reste constante. On notera également la présence des vagues R2 et R3 qui se chevauchent et sont donc moins bien définies que leurs homologues R1 et R4.

Étant donné que la concentration en **1** ne varie pas durant les 45 premières minutes, nous sommes en conditions telles que [PDI-NO₂] = constante, ce qui est assimilable à de dégénérescence de l'ordre en PDI-NO₂. En effectuant l'hypothèse que la réaction admette un ordre et que l'on a un ordre partiel 1 en Pd⁰, l'expression de la vitesse peut se mettre sous la forme :

$$v = -\frac{d[\text{PDINO}_2]}{dt} = k_{app}[\text{Pd}^0] \text{ avec } k_{app} = k[\text{PDINO}_2]^\beta$$

Étant donné que la vague R4 est bien définie et varie tout au long de la réaction, nous choisissons de travailler dessus pour cette expérience. En définissant la vitesse de la réaction comme la vitesse de formation du complexe d'addition oxydante **2**, et, en utilisant le fait que

l'intensité de pic est proportionnelle à la concentration de l'espèce, l'intégration de l'expression de la vitesse donne l'équation :

$$\ln\left(\frac{i_{pic,R4}(t)}{i_{pic,R4}(0)}\right) = -k_{app}t \iff i_{pic,R4}(t) = A \exp(-k_{app}t)$$

avec A une constante et $t \in [0, 45 \text{ min}]$.

Pour l'intervalle de temps où la solution est saturée en PDI-NO₂, nous avons tracé $i_{pic,R4} = f(t)$ et modélisé par l'équation ci-dessus.^m Le résultat est représenté Figure 67.

Contrairement au Chapitre II, ici nous n'avons pas tracé le logarithme de l'intensité. En effet, cela nécessite de connaître la valeur du courant à $t = \infty$, ce que nous n'avons pas expérimentalement pour cette expérience. Il est important de noter que nous n'avons qu'une évaluation approximative du courant de pic de R4 étant donné que nous travaillons sur la 4^{ème} vague. La modélisation réalisée permet d'évaluer le courant de pic de R4 à $t = \infty$ (valeur y_0).

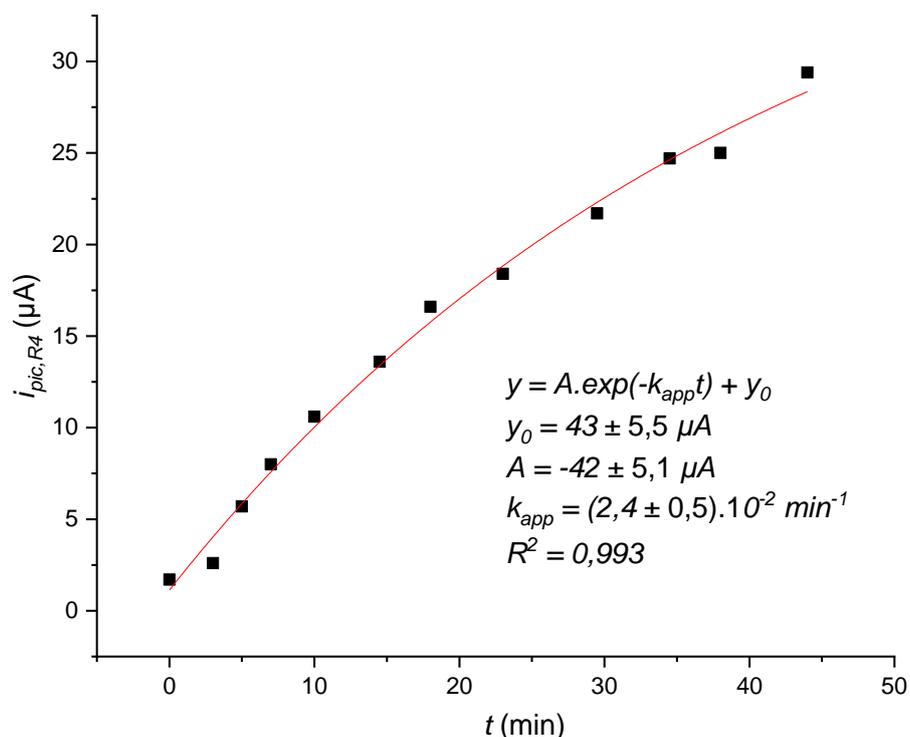


Figure 67 – Tracé de $i_{pic,R4} = f(t)$ du suivi cinétique Figure 66. Courbe modélisée par une exponentielle en utilisant le logiciel OriginPro 2018[©].

Cette modélisation fournit un bon coefficient de corrélation ($R^2 = 0,993$). Cela confirme l'hypothèse d'un ordre partiel 1 en Pd⁰.

^m Contrairement au Chapitre II, ici nous n'avons pas tracé le logarithme de l'intensité. En effet, cela nécessite de connaître la valeur du courant à $t = \infty$, ce que nous n'avons pas pour cette expérience.

À la suite de cette expérience et du fait de la faible solubilité de **1**, nous nous sommes placés en conditions de dégénérescence de l'ordre par rapport au complexe de palladium et nous avons suivi l'évolution des vagues cathodiques du système à 40 °C. La Figure 68 présente le résultat pour une expérience avec PDI-NO₂ 0,25 mmol.L⁻¹ et [Pd⁰(PPh₃)₄] 2,5 mmol.L⁻¹. On observe la diminution progressive des vagues cathodiques R1 et R2 du PDI-NO₂, ainsi que l'apparition et l'augmentation de la vague R4 du complexe d'addition oxydante.

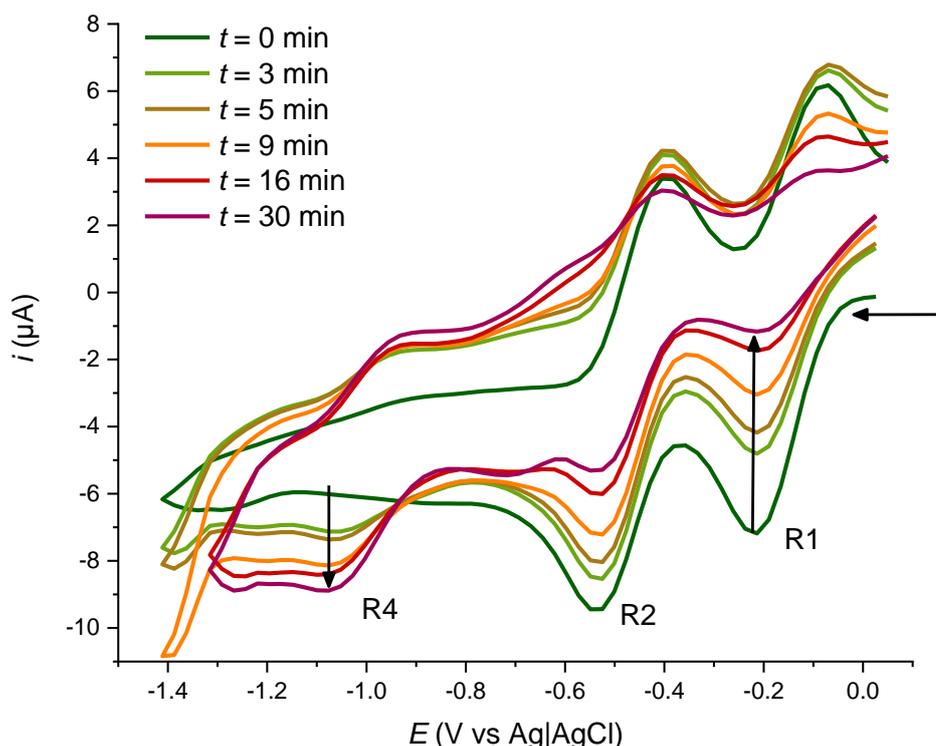


Figure 68 – Suivi cinétique de l'addition oxydante de PDI-NO₂ **1** 0,25 mmol.L⁻¹ avec Pd⁰(PPh₃)₄ 2,5mmol.L⁻¹ dans le THF à 40 °C. Conditions : Ar, nBu₄NBF 0,1 mol.L⁻¹, T = 40°C, v_{balayage} = 0,2 V.s⁻¹, électrode de travail : carbone vitreux ø = 3mm, contre électrode : platine.

Cette fois-ci, la vitesse s'exprime :

$$v = k_{app}[PDINO_2]^\beta \text{ avec } k_{app} = k[Pd^0]$$

La Figure 69 présente l'évolution temporelle des intensités de pic R1 et R4. Une modélisation de la courbe $i_{pic} = f(t)$ par une cinétique d'ordre 1 de la forme $i_{pic}(t) = Aexp(-k_{app}t)$ donne de très bons coefficients de corrélation pour les deux courbes ($R^2 = 0,99$), ainsi que des constantes apparentes de vitesse k_{app} similaires.

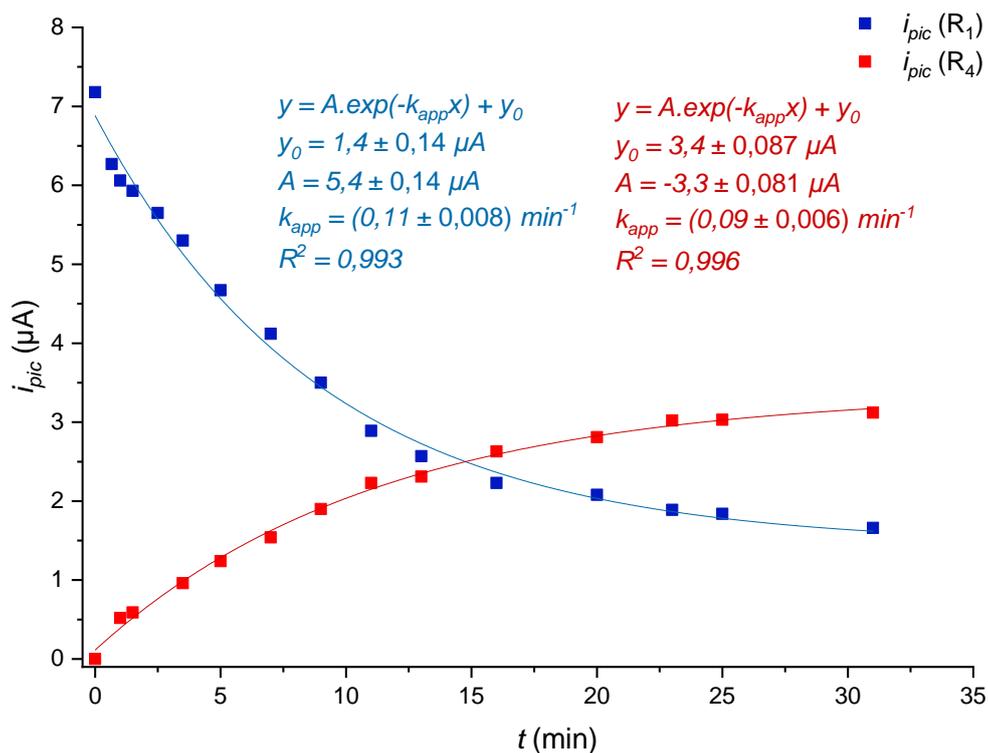


Figure 69 – Tracé de $i_{pic} = f(t)$ du suivi cinétique Figure 68 et modélisation par $i_{pic}(t) = A \exp(-k_{app}t)$

D'une part, ces résultats indiquent que la cinétique d'augmentation de la vague R4 est identique à celle de disparition de R1, ce qui est cohérent avec la consommation du PDI-NO₂ **1** au profit de la formation du complexe d'addition oxydante **2**, d'autre part, que l'hypothèse d'un ordre partiel 1 pour le PDI-NO₂ est valide. Une deuxième expérience réalisée dans les mêmes conditions a donné des résultats similaires (ces résultats sont présentés dans l'annexe de ce chapitre dans la partie expérimentale).

L'ensemble des résultats obtenus en voltamétrie cyclique sont présentés dans le Tableau 16. De ces expériences, nous en concluons que la cinétique de l'addition oxydante admet un ordre global 2, avec un ordre partiel de 1 pour chacun des réactifs. Nous pouvons en déduire une valeur de la constante de vitesse de cette réaction à 40 °C :

$$k(40 \text{ } ^\circ\text{C}) = (4,9 \pm 2,5) \cdot 10^{-1} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

Tableau 16 – Résumé de l’addition oxydante suivie par voltamétrie cyclique du PDI-NO₂ **1** en présence de [Pd⁰(PPh₃)₄] dans le THF à 40 °C.

N°	[PDI-NO ₂] (mmol.L ⁻¹)	[Pd ⁰ (PPh ₃) ₄] (mmol.L ⁻¹)	k_{app} (s ⁻¹)	k (40 °C) (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	Ordre confirmé
1	2 (solution saturée)	4	$(4,0 \pm 0,80).10^{-4}$	$(2,0 \pm 0,50).10^{-1}$	1 en Pd ⁰
2	0,25	2,5	$(16 \pm 1,1).10^{-4}$	$(6,4 \pm 0,44).10^{-1}$	1 en
3			$(16 \pm 1,6).10^{-4}$	$(6,4 \pm 0,64).10^{-1}$	PDI-NO ₂

2.4 – Suivi cinétique de l’addition oxydante par spectroscopie RMN

En parallèle des expériences réalisées en voltamétrie cyclique, des suivis cinétiques de l’addition oxydante ont été réalisés en RMN ³¹P{¹H} à 27 °C dans le THF.

Des premiers suivis ont été faits en utilisant **1**, avec néanmoins une concentration trop élevée en PDI-NO₂ qui n’est alors que partiellement soluble dans ces conditions. Les résultats de ces expériences sont à interpréter avec prudence et sont présentés en annexe de ce chapitre.

Pour pallier le problème de solubilité du PDI-NO₂ **1**, nous avons utilisé le PDI-NO₂ **3** substitué par des groupements hexyles (Figure 70) qui lui est totalement soluble dans ces conditions. Ce composé a été envoyé récemment par nos collaborateurs. Nous supposons que le léger changement structural entre **1** et **3** ne modifie pas le mécanisme de la réaction ainsi que sa cinétique. La chaîne alkyle améliore la solubilité du composé car elle limite le π -stacking.

Nous présenterons ici les résultats les plus concluants obtenus pour une expérience réalisée en conditions de **dégénérescence de l’ordre** en PDI-NO₂ avec [Pd⁰(PPh₃)₄] = 2 mmol.L⁻¹ et [PDI-NO₂] = 20 mmol.L⁻¹.

Les évolutions temporelles de l’aire des pics à 17,8 ppm et 20,8 ppm du complexe d’addition oxydante **2** par rapport à une référence sont représentées Figure 70. La somme des deux pics est également représentée. Une modélisation de cette somme par une fonction de la forme $y = Aexp(-k_{app}t)$ (cinétique d’ordre 1) donne un coefficient de corrélation correct $R^2 = 0,96$, ce qui est cohérent avec un ordre partiel de 1 en Pd⁰.

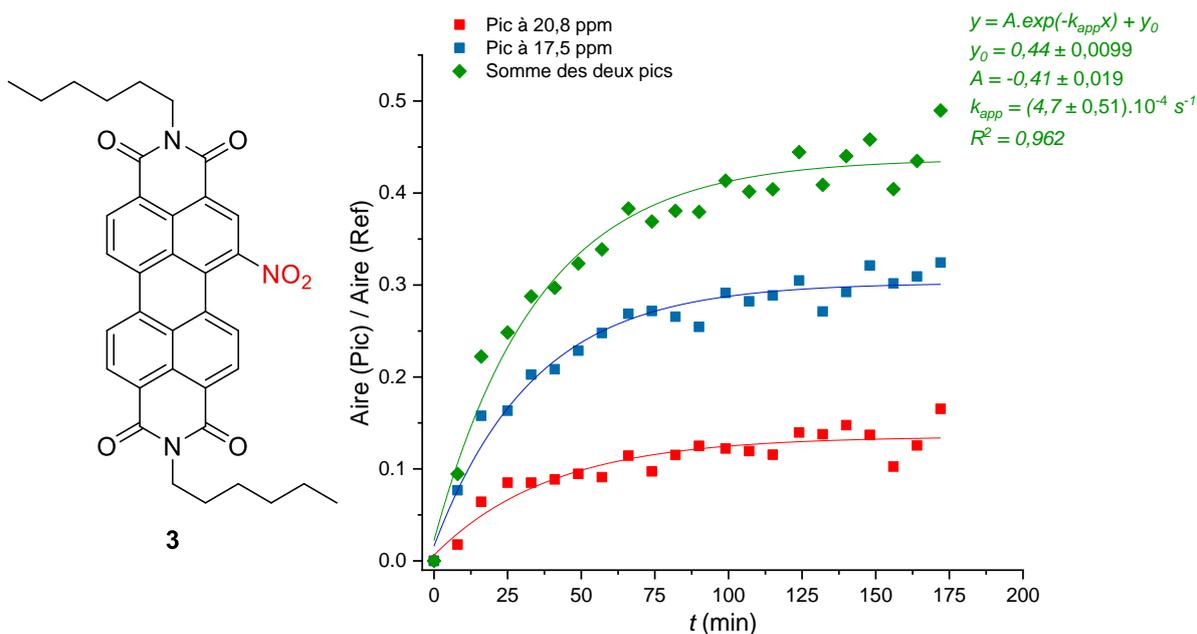


Figure 70 – Représentation du PDI-NO₂ **3** et suivi cinétique par RMN ³¹P{¹H} de l’addition oxydante de PDI-NO₂ **3** 20 mmol.L⁻¹ avec [Pd⁰(PPh₃)₄] 2 mmol.L⁻¹ dans le THF à 27 °C. Les aires des pics sont intégrées par rapport à une référence (H₃PO₄) situés dans un capillaire placé dans le tube RMN. Les courbes sont modélisées par une fonction de la forme $y = A. \exp(-k_{app}t)$.

De cette expérience, nous en déduisons une valeur de la constante de vitesse à 27 °C :

$$k(27\text{ °C}) = (2,6 \pm 0,25) \cdot 10^{-2} \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

2.5 – Conclusion

Les mesures effectuées constituent **une première approche** de la cinétique d'addition oxydante. Toutefois, on trouve une différence d'un ordre de grandeur entre les expériences réalisées à 27 °C et celles réalisées à 40 °C alors qu'usuellement, aux alentours de la température ambiante (~ 25 °C), la constante de vitesse est environ multipliée par 2 pour une augmentation de 10°C (en considérant une valeur typique de 50 kJ.mol⁻¹ pour l'énergie d'activation).ⁿ Cette disparité peut s'expliquer soit par la différence des conditions entre les cinétiques réalisées par RMN et celles par voltamétrie cyclique (présence de l'électrolyte support qui change la force ionique de la solution), soit par l'existence d'une énergie d'activation élevée. Cette dernière hypothèse est peu probable car la réaction a lieu à température ambiante. Il est nécessaire d'effectuer un nombre de mesures plus important afin d'avoir un résultat plus précis. Des suivis cinétiques en RMN seront effectués à 40°C, afin de pouvoir les comparer à ceux réalisés en voltamétrie cyclique.

Bien qu'il subsiste un écart encore non expliqué sur les constantes de vitesse déterminées à 27 °C et 40 °C, les mesures effectuées à la fois en RMN et en voltamétrie cyclique confirment un ordre global de 2 pour la réaction d'addition oxydante, avec un ordre partiel 1 pour chacun des réactifs.

Enfin, nous pouvons noter que malgré l'utilisation d'une phosphine non enrichie, la réaction d'addition oxydante des dérivés PDI-NO₂ se fait à température ambiante. Nous pouvons supposer que la faible nucléophilie du complexe de palladium(0) est compensée par la grande électrophilie des PDI-NO₂.

ⁿ Loi d'Arrhénius : $d \frac{k(T+\Delta T)}{k(T)} = \frac{A \exp(-E_a/R(T+\Delta T))}{A \exp(-E_a/RT)} = \exp\left(\frac{E_a}{R} \frac{\Delta T}{T(T+\Delta T)}\right)$
Pour T = 300 K, ΔT = 10 K et E_a = 50 kJ.mol⁻¹ on obtient $\frac{k(310K)}{k(300K)} = 1,9$

3. Extension de l'étude à d'autres nitroarènes

Notre étude de l'addition oxydante des dérivés PDI-NO₂ a montré que celle-ci se fait à température ambiante. Nous avons par la suite souhaité étendre l'étude de la réaction SMC à des dérivés nitroarènes plus « simples ».

Deux hypothèses ont été considérées pour expliquer la réactivité des PDI-NO₂ :

- la présence d'un système- π étendu
- la présence de groupements électroattracteurs (diimide)

Pour répondre à ces hypothèses, nous avons envisagé un panel de composés, représentés Schéma 98. Concernant le système- π étendu, le nitropyrène et le 9-nitroanthracène ont été choisis. Pour les groupements appauvris, nous avons considéré des nitroquinolines, des nitrobenzènes substitués par un groupement attracteur et la nitropyridine *N*-oxyde. Un dérivé 4-nitrophthalimide a également été utilisé pour imiter le groupement imide des PDI-NO₂.

Dans le but de comprendre la différence entre ces systèmes au regard des PDI-NO₂, nous avons dans un premier temps caractérisé les potentiels de réduction de ces différents nitroarènes, et dans un second temps réalisé des essais d'addition oxydante dans les conditions de Piétrick Hudhomme.

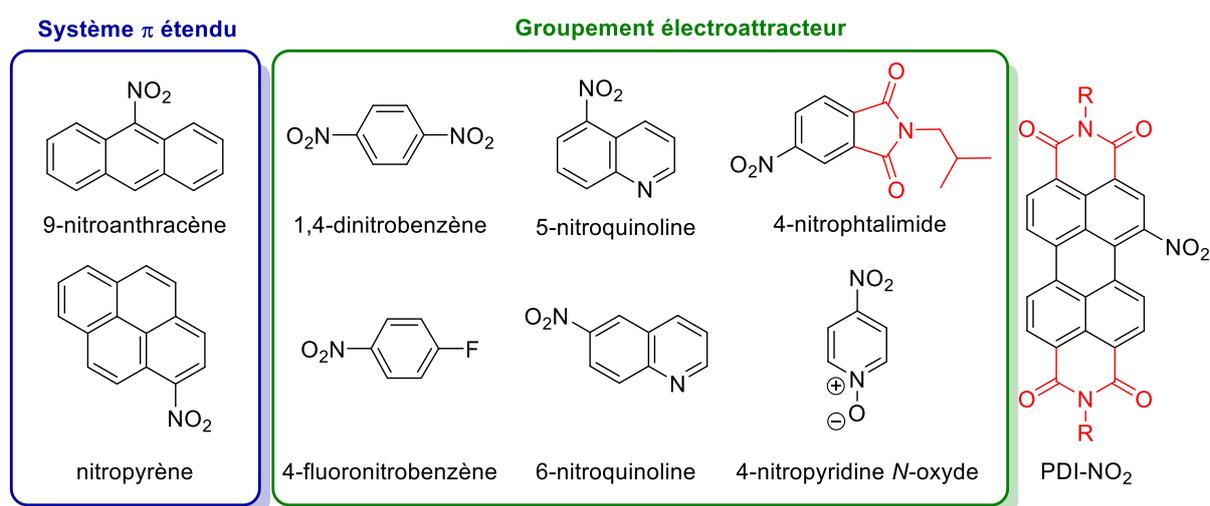


Schéma 98 – Dérivés nitroarènes utilisés dans cette section.

3.1 – Étude du potentiel de réduction des nitroarènes

Pour que l'addition oxydante puisse avoir lieu, il est nécessaire d'avoir un nitroarène suffisamment électrophile pour compenser la faible nucléophilie du complexe $[\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2]$. L'électrophilie d'un composé étant liée à sa capacité à recevoir des électrons, nous avons cherché à évaluer celle des ArNO_2 à partir de leur potentiel de réduction. L'idée est que plus le potentiel de réduction d'une espèce est élevé, plus cette espèce peut facilement recevoir un électron et donc plus elle est électrophile. Ainsi, comme nous l'avons vu, le PDI- NO_2 **1** a un potentiel de réduction très élevé à $-0,19$ V. Les potentiels de réduction des nitroarènes (Schéma 98) ont été caractérisés par voltamétrie cyclique. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17.

On remarque que le PDI- NO_2 possède le potentiel de réduction le plus élevé ($-0,19$ V). Parmi les autres composés, le 1,4-dinitrobenzène, le 4-nitrophthalimide et le 4-nitropyridine *N*-oxyde possèdent des potentiels de réduction relativement hauts, respectivement $-0,62$ V, $-0,72$ V et $-0,74$ V. Ces composés pourraient donc être de bons candidats pour permettre l'addition oxydante avec des phosphines faiblement enrichies.

Nous pouvons noter que l'effet des substituants sur le potentiel de réduction est plus important que la délocalisation électronique : les 1,4-dinitrobenzène et 4-nitrophthalimide possèdent un seul cycle aromatique mais un $E_{1/2}^\circ$ plus élevé que le nitroanthracène ou nitropyrène qui présentent une délocalisation sur 3 et 4 cycles aromatiques respectivement.

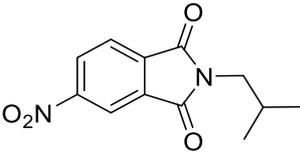
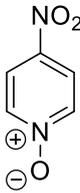
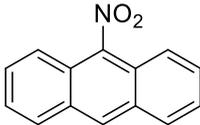
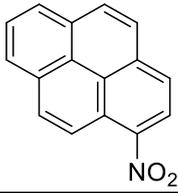
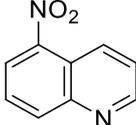
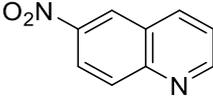
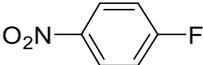
Nous observons en revanche un résultat contre-intuitif pour le nitropyrène et le nitroanthracène : ce dernier possède un potentiel de réduction légèrement plus élevé que son homologue. Cela est surprenant puisqu'avec une délocalisation électronique plus importante, on pouvait attendre un résultat inverse. Néanmoins l'écart reste faible et l'on distingue un comportement électrochimique différent pour ces deux composés : le nitropyrène est rapide et réversible, tandis que le 9-nitroanthracène est rapide mais quasi-irréversible (Figure 71).

Ces résultats sur les systèmes- π étendus semblent indiquer que l'on peut observer une différence entre la caractérisation par voltamétrie cyclique et l'électrophilie du composé. Malgré cela, l'utilisation de l'électrochimie semble tout de même constituer une bonne approche pour caractériser l'électrophilie d'un composé.

Finalement, les potentiels électrochimiques mesurés sont nettement plus bas que celui du PDI- NO_2 **1** mais restent plus élevés que ceux des aryl halogénés. Une étude menée par

Nicewicz et coll. en 2015³⁸ a montré que les aryl halogénés présentent un potentiel de réduction entre -1,0 et -2,0 V.

Tableau 17 – Potentiel de réduction de différents nitroarènes, caractérisés par voltamétrie cyclique

Entrée	Nom	Structure	$E_{pic}(R1)$ (V vs Ag AgCl) ^(a)	$E_{1/2}$ (V vs Ag AgCl) ^(f)
1	PDI-NO ₂ 1 (R = Cy)	/	-0,23 ^(b)	-0,19
2	1,4-dinitrobenzène		-0,65 ^(c)	-0,62
3	4-nitrophthalimide		-0,76	-0,72
4	4-nitropyridine <i>N</i> -oxyde		-0,79 ^(d)	-0,74
5	Nitroanthracène		-0,90	-0,82
6	Nitropyrène		-0,93 ^(e)	-0,83
7	5-nitroquinoline		-0,97	-0,93
8	6-nitroquinoline		-1,0	-0,96
9	Para-fluoronitrobenzène		-1,0 ^(c)	-0,97

(a) Solvant : ACN, $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 0,1 mol.L⁻¹, [nitroarène] = 2 mmol.L⁻¹, $E_{travail}$ carbone vitreux ($\varnothing = 3$ mm), C.E. platine, $v_{balayage} = 0,2$ V.s⁻¹. (b) Solvant THF (non soluble dans ACN), [PDI-NO₂] = 1,5 mmol.L⁻¹. (c) $E_{travail}$: carbone vitreux ($\varnothing = 1$ mm). (d) Concentration 5 mmol.L⁻¹. (e) $v_{balayage} = 0,1$ V.s⁻¹, $E_{travail}$: carbone vitreux ($\varnothing = 1$ mm). (f) Le potentiel $E_{1/2}^\circ$ est ici assimilé au potentiel de demi-vague.

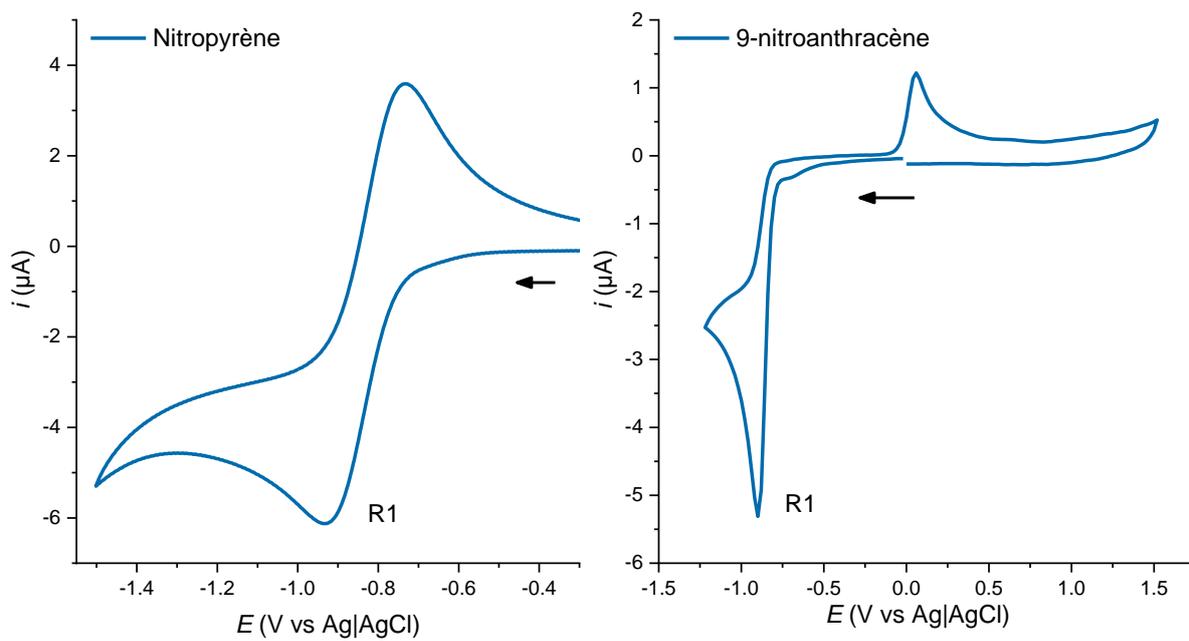


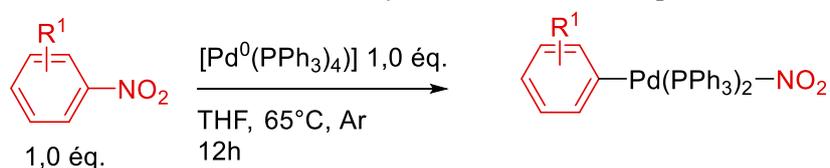
Figure 71 – Vagues cathodiques du nitropyrène 2 mmol.L⁻¹ et du 9-nitroanthracène 2 mmol.L⁻¹. Solvant : ACN, *n*Bu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, *E*_{travail} carbone vitreux (∅ = 3 mm), C.E. platine, *v*_{balayage} = 0,2 V.s⁻¹.

3.2 – Addition oxydante de divers nitroarènes

L'addition oxydante de plusieurs nitroarènes parmi ceux présentés Schéma 98 a été suivie par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, les résultats sont présentés dans le Tableau 18. Aucun complexe n'a été isolé, nous présenterons donc uniquement les observations en RMN.

Avant tout, il faut noter que dans le THF, l'oxyde de triphényl phosphine se caractérise par un pic à 23,1 ppm, la triphényl phosphine libre à -5,1 ppm et le complexe $[\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4]$ présente un signal large qui varie entre 13 ppm et 18 ppm.

Tableau 18 – Suivi de l'addition oxydante des nitroarènes par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$



Entrée	Nitroarène	Observation RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (a)	Remarque(s)
1		Pic fin à 22,1 ppm	Signal attribué à un complexe d'addition oxydante
2		Pic à 22,3 ppm	Le pic à 22,3 ppm se dégrade au profit de la formation d'oxyde de triphénylphosphine
3		Pic large vers 21 ppm	/
4		Pic large vers 22 ppm	Signal attribué à un complexe d'addition oxydante
5		Pic large 17 ppm	Attribué à des phosphines liées à un complexe de palladium(0)
6		Pic large 18 ppm	

(a) Les acquisitions sont réalisées à 27°C.

Après 12 h de réaction, on observe pour le dérivé 4-nitrophthalimide (entrée 1) un pic fin et intense à 22,1 ppm. Après ajout d'une source de d'ions chlorures dans le milieu, on observe la disparition du signal à 22,1 ppm au profit d'un signal à 21,7 ppm (Figure 72), et aucune phosphine n'est libérée. Ces observations rappellent celles avec le complexe d'addition oxydante **2**, pour lequel l'ajout de chlorure avait fait apparaître le nouveau signal. Ces résultats suggèrent l'existence d'un complexe d'addition oxydante, qu'il sera nécessaire d'isoler pour le confirmer.

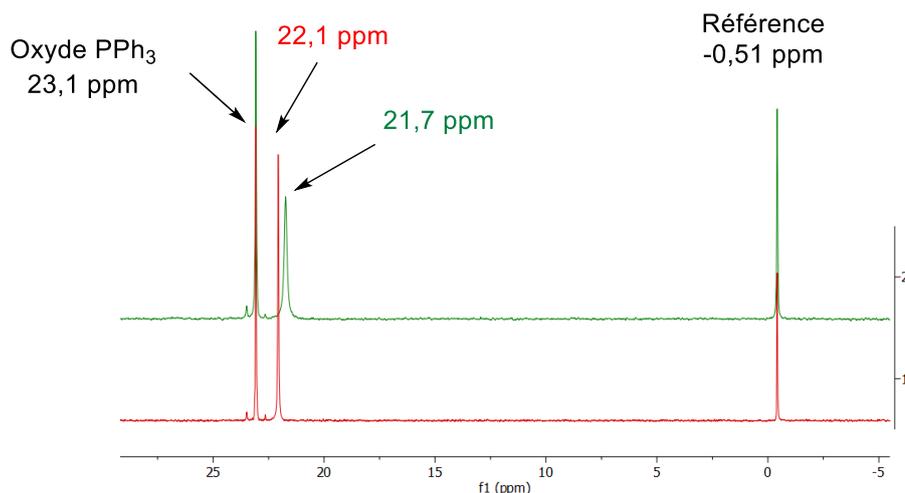


Figure 72 – RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la synthèse Tableau 16 entrée 1 après 12h de réaction (1) et après rajout de $n\text{Bu}_4\text{NCl}$ 2 éq. (2).

Avec les autres nitroarènes, on observe également l'apparition de nouveaux pics après quelques heures de réaction, de façon analogue au complexe d'addition oxydante **2**.

Un essai de synthèse à partir du nitropyrrène et du complexe $[\text{Pd}^0(\text{Cp})(\text{allyl})]$ a été réalisé (Schéma 99). Un composé de couleur jaune a été obtenu, présentant un pic à 22,3 ppm en RMN ^{31}P . Le complexe obtenu n'est pas stable, et nous avons observé en solution sa dégradation en oxyde de triphénylphosphine lorsque la solution est chauffée.

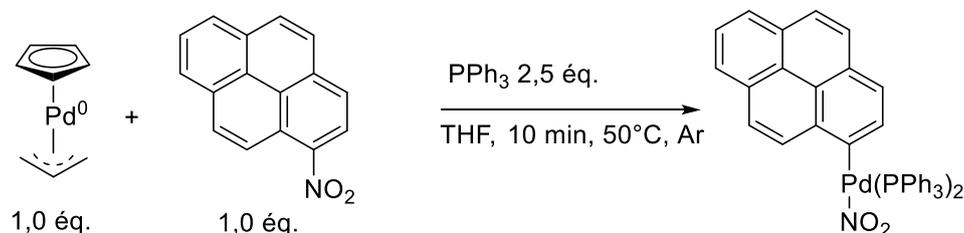


Schéma 99 – Essai de synthèse du complexe d'addition oxydante avec le nitropyrrène.

4. Conclusion et perspectives

L'addition oxydante des dérivés PDI-NO₂ avec le complexe [Pd⁰(PPh₃)₂] a été étudiée par RMN et voltamétrie cyclique. Nous avons déterminé un ordre global de 2 pour la réaction, avec un ordre partiel de 1 pour chacun des réactifs. D'autres expériences doivent être réalisées afin de pouvoir déterminer de façon plus précise la constante de vitesse. Il est néanmoins remarquable de constater que l'addition oxydante des PDI-NO₂ est possible dans des conditions douces avec une phosphine non enrichie comme PPh₃. Nous pouvons supposer que la haute électrophilie des PDI-NO₂ permet de compenser le manque de nucléophilie de la phosphine.

Afin de comprendre la réaction observée par Piétrick Hudhomme, nous avons tenté de rationaliser la réactivité particulière des PDI-NO₂ en essayant de comprendre si cela venait d'un effet électronique lié aux groupements accepteurs ou d'un effet de délocalisation. Pour cela, des nitroarènes simples présentant soit un système- π étendu, soit un groupement électroattracteur ont été étudiés.

Une caractérisation par voltamétrie cyclique a montré que tous les composés envisagés présentent un potentiel de réduction nettement inférieur à celui des PDI-NO₂. Nous avons pu observer que l'effet d'un groupement électroattracteur augmente nettement le potentiel de réduction comparé à un système- π étendu.

Les premiers essais menés sur l'addition oxydante avec ces ArNO₂ n'ont pas encore permis d'isoler un complexe d'addition oxydante. Nous ne pouvons donc conclure à la formation d'un tel complexe, néanmoins des comportements similaires à ceux obtenus lors de la synthèse de **2** ont été observés : apparition d'un nouveau signal en RMN ³¹P, changement du signal en présence de chlorures. Au regard de l'étude des potentiels de réduction, nous pouvons noter que nous travaillons avec des composés possédant un potentiel de réduction plus bas que celui de PDI-NO₂, mais plus élevé que celui d'un ArBr simple (< 2,0 V vs ECS). Cela nous laisse espérer que l'on n'utilise pas le bon système catalytique, et qu'il y a une marge de manœuvre entre une phosphine non enrichie comme PPh₃ la phosphine très enrichie BrettPhos.

Des études ultérieures auront pour but d'une part d'évaluer différentes phosphines pouvant permettre l'addition oxydante (par exemple P(*t*Bu)₃, XPhos, *t*BuXPhos), d'autre part d'utiliser des acides de Lewis pour exalter l'électrophilie des ArNO₂ et faciliter l'addition oxydante.

Références

1. Miyaura, N. In *Cross-Coupling Reactions : A Practical Guide* Springer Berlin Heidelberg: Berlin Springer Berlin Heidelberg: Berlin. 2002; pp. 11–59.
2. Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 6722–6737.
3. Taheri Kal Koshvandi, A., Heravi, M. M., Momeni, T. *Appl. Organomet. Chem.*, 2018, **32**, 4210.
4. Whyte, G. F., Vilar, R., Woscholski, R. *J. Chem. Biol.*, 2013, **6**, 161–174.
5. Ding, S.-Y., Wang, W. *Chem Soc Rev*, 2013, **42**, 548–568.
6. António, J. P. M., Russo, R., Carvalho, C. P., Cal, P. M. S. D., Gois, P. M. P. *Chem. Soc. Rev.*, 2019, **48**, 3513–3536.
7. Miyaura, N., Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1979, 866.
8. Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A. *Tetrahedron*, 1979, 3437–3440.
9. Payard, P.-A., Bohn, A., Tocqueville, D., Jaouadi, K., Escoude, E., Ajig, S., Dethoor, A., Gontard, G., Perego, L. A., Vitale, M., Wagschal, S., Grimaud, L. *Organometallics*, 2021, 8.
10. Olding, A., Ho, C. C., Canty, A. J., Lucas, N. T., Horne, J., Bissember, A. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 7.
11. Matos, K., Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 461–470.
12. Amatore, C., Jutand, A., Le Duc, G. *Chem. - Eur. J.*, 2011, **17**, 2492–2503.
13. Amatore, C., Le Duc, G., Jutand, A. *Chem. - Eur. J.*, 2013, **19**, 10082–10093.
14. Thomas, A. A., Denmark, S. E. *Science*, 2016, **352**, 329–332.
15. Thomas, A. A., Zahrt, A. F., Delaney, C. P., Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 4401–4416.
16. Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 5270.
17. Olah, G. A., Malhotra, R., Narang, S. C. In *Across Conventional Lines* World Scientific Series World Scientific Series. 2003; pp. 975–979.
18. Calvo, R., Zhang, K., Passera, A., Katayev, D. *Nat. Commun.*, 2019, **10**, 3410.
19. Muto, K., Okita, T., Yamaguchi, J. *ACS Catal.*, 2020, **10**, 9856–9871.
20. Colleville, A. P., Horan, R. A. J., Tomkinson, N. C. O. *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**, 1128–1136.
21. Andrus, M. B., Song, C. *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3761–3764.
22. Blakey, S. B., MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 6046–6047.
23. Roglans, A., Pla-Quintana, A., Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 4622–4643.

24. Formenti, D., Ferretti, F., Scharnagl, F. K., Beller, M. *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 2611–2680.
25. Cadogan, J. I. G. *Q. Rev. Chem. Soc.*, 1968, **22**, 222.
26. Berman, R. S., Kochi, J. K. *Inorg. Chem.*, 1980, **19**, 248–254.
27. Peng, D., Yu, A., Wang, H., Wu, Y., Chang, J. *Tetrahedron*, 2013, **69**, 6884–6889.
28. Wang, H., Yu, A., Cao, A., Chang, J., Wu, Y. *Appl. Organomet. Chem.*, 2013, **27**, 611–614.
29. Yadav, M. R., Nagaoka, M., Kashihara, M., Zhong, R.-L., Miyazaki, T., Sakaki, S., Nakao, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 9423–9426.
30. Zhong, R.-L., Nagaoka, M., Nakao, Y., Sakaki, S. *Organometallics*, 2018, **37**, 3480–3487.
31. Fors, B. P., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 12898–12899.
32. Inoue, F., Kashihara, M., Yadav, M. R., Nakao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 13307–13309.
33. Kashihara, M., Zhong, R.-L., Semba, K., Sakaki, S., Nakao, Y. *ChemComm*, 2019, **55**, 9291–9294.
34. Chen, K., Yi, X., Chen, W., Liu, M., Wu, H. *ChemCommun*, 2019, **55**, 9287–9290.
35. El-Berjawi, R., Hudhomme, P. *Dyes Pigments*, 2018, **159**, 551–556.
36. Zhang, G., Zhao, J., Chow, P. C. Y., Jiang, K., Zhang, J., Zhu, Z., Zhang, J., Huang, F., Yan, H. *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 3447–3507.
37. Rocard, L., Hatych, D., Chartier, T., Cauchy, T., Hudhomme, P. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, **2019**, 7635–7643.
38. Roth, H., Romero, N., Nicewicz, D. *Synlett*, 2015, **27**, 714–723.

Conclusion générale

Dans ce manuscrit, deux études mécanistiques portant sur des réactions catalysées par des complexes de palladium ont été menées.

La première étude, réalisée en collaboration avec Frédéric Bihel, Martine Schmitt et Phillippe Setinsoultz de l'Université de Strasbourg, a eu pour but de comprendre et optimiser une réaction d'amination de Buchwald-Hartwig réalisée dans un solvant éthanol/eau avec le système catalytique Pd/*t*BuXPhos (Schéma A).

L'emploi d'un substrat marqué au fluor a permis de mener une étude cinétique de la réaction par RMN ¹⁹F et d'en optimiser les conditions. Ces dernières ont été retenues par Frédéric et son équipe pour développer le champ d'application de la réaction.

L'utilisation de différentes techniques expérimentales a permis par la suite d'étudier les différentes étapes menant à la génération du complexe de palladium(0) catalytiquement actif ainsi que celles du cycle catalytique.

La formation d'un précatalyseur cationique, favorisée par la nature du solvant (protique-polaire), a été mise en évidence à l'aide de la conductimétrie et de la RMN ³¹P. La génération du complexe de palladium(0) à partir de ce précatalyseur a pu être suivie par voltamétrie cyclique. L'identification de la vague anodique du complexe [Pd⁰(*t*BuXPhos)] a permis par la suite d'utiliser l'électrochimie pour mener une étude cinétique de l'addition oxydante de ce système avec les aryl halogénés.

Partant d'un complexe d'addition oxydante marqué au fluor, les autres étapes du cycle catalytique – échange de ligands, déprotonation et élimination réductrice – ont été suivies par RMN ¹⁹F. Dans les conditions de la réaction, l'échange de ligands est une étape rapide mais non totale, due à la compétition existant avec le solvant, tandis que la déprotonation et l'élimination réductrice sont rapides et quantitatives.

Pour finir, nous nous sommes intéressés à la réactivité du complexe [Pd⁰(*t*BuXPhos)] avec le dioxygène. Le complexe de palladium-peroxo résultant a pu être identifié par voltamétrie cyclique et RMN ³¹P. Des expériences réalisées par Philippe Steinsoultz ont montré

qu'avec de faibles quantités de catalyseur (< 0,1 %), la présence de glucose dans le milieu augmente la longévité du catalyseur. L'hypothèse retenue est que le glucose protège le Pd⁰ du dioxygène résiduel, ouvrant la voie vers une optimisation de la réaction grâce à la réduction de la quantité de catalyseur.

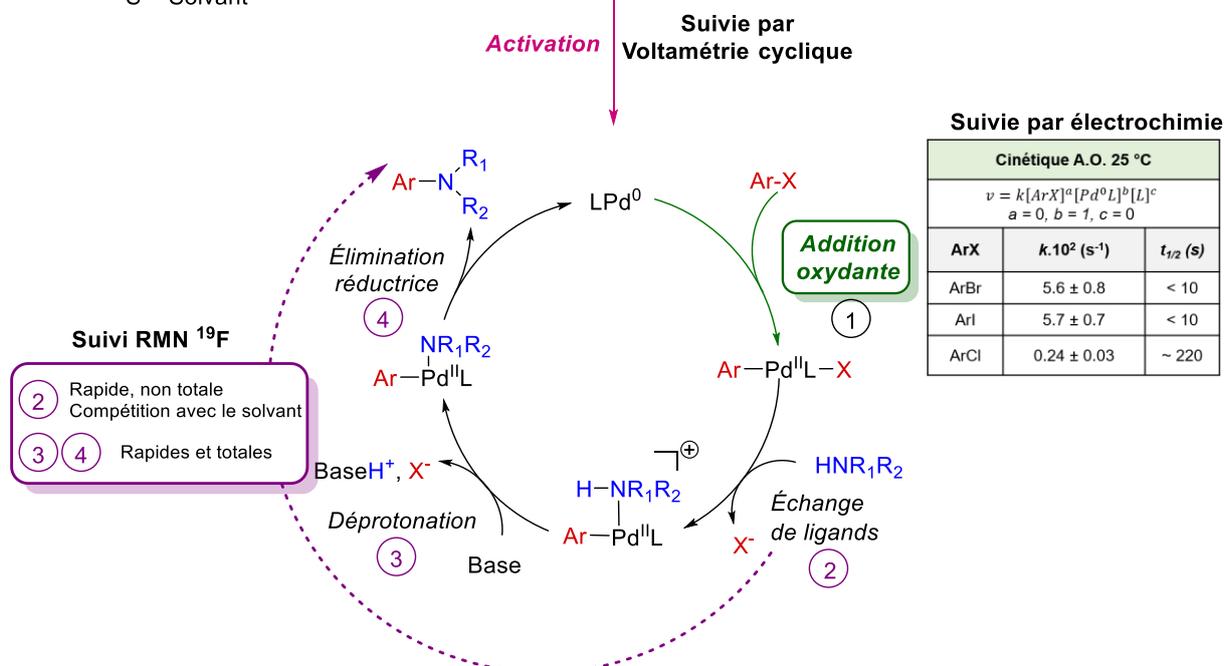
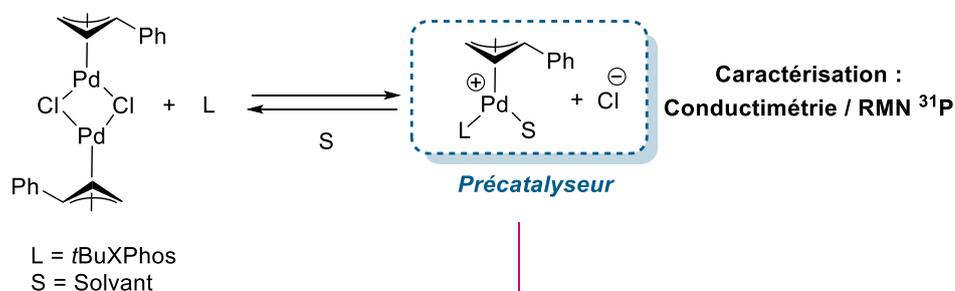
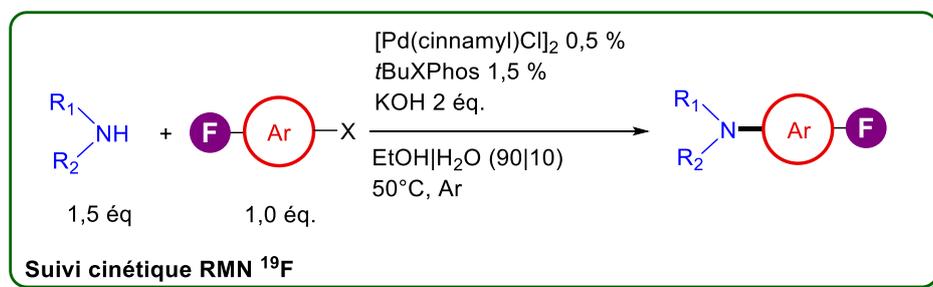


Schéma A – Bilan de l'étude mécanistique du Chapitre II.

La seconde étude a porté sur le couplage de Suzuki-Miyaura de dérivés nitroarènes, réalisée en collaboration avec Piétrick Hudhomme et son équipe (Schéma B). Nous avons étudié l'addition oxydante de dérivés nitropérylènediimides (PDI-NO₂) en présence du complexe [Pd⁰(PPh₃)₄], dans des conditions douces développées par nos collaborateurs, en contradiction avec celles généralement utilisées pour les nitroarènes. En effet, les nitroarènes sont des substrats difficiles pour l'addition oxydante, mais dans ce cas celle-ci a pu être réalisée à 25 °C en utilisant la phosphine non enrichie PPh₃. La réussite de cette réaction réside dans la grande électrophilie des PDI-NO₂.

Pour comprendre la réactivité des PDI-NO₂, l'étude de l'addition oxydante a été étendue à des ArNO₂ plus simples. Deux types de nitroarènes ont été utilisés : ceux présentant un système- π étendu, et ceux possédant un groupement électroattracteur. La différence entre ces deux systèmes a été évaluée à travers le potentiel de réduction des espèces considérées. Les premiers résultats obtenus en voltamétrie cyclique ont montré que la présence d'un groupement électroattracteur augmente de façon plus notable le potentiel de réduction qu'un système- π étendu. Les prochaines études auront pour but d'évaluer différentes phosphines pouvant permettre l'addition oxydante en fonction de la nature du dérivé ArNO₂.

À travers ce manuscrit, nous souhaitons mettre en avant le rôle important des études mécanistiques pour le développement des réactions. Elles permettent de :

- stabiliser un procédé : c'est ce qui a été fait pour la réaction étudiée avec Frédéric Bihel et son équipe en affinant avec eux les conditions
- comprendre finement la réaction pour limiter les sous-produits et lever les verrous
- étendre le champ d'application.

C'est dans cette optique que s'inscrivent les études réalisées au laboratoire, qui sont le plus souvent, comme illustré, ici réalisées en étroite collaboration avec des équipes de chimistes de synthèse, cette synergie permettant un développement rationnel de nouvelles réactions.

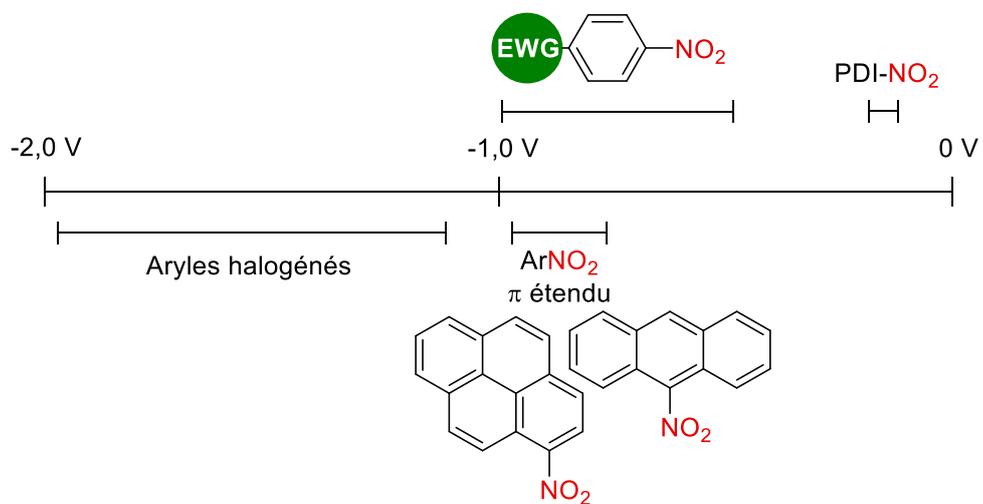
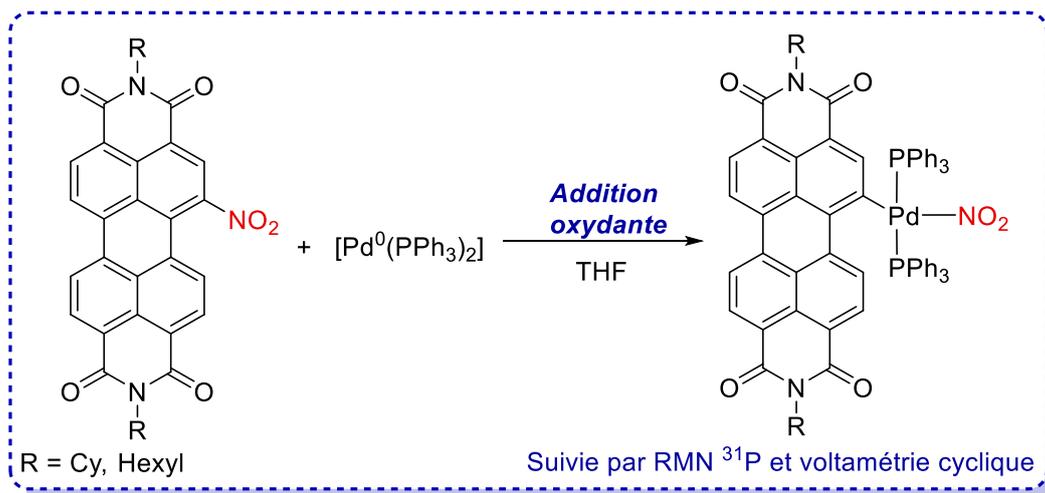


Schéma B - Bilan de l'étude mécanistique du Chapitre III. EWG signifie « electron withdrawing group » (groupement électroattracteur).

Partie Expérimentale

Table des matières de la Partie Expérimentale

Considérations générales.....	203
Annexe du Chapitre II.....	204
1. Procédures de synthèse.....	204
2. Suivis cinétiques.....	209
2.1 - Réaction de Buchwald-Hartwig suivie par RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$	209
2.2 - Cinétique de l'addition oxydante suivie par électrochimie.....	212
2.2.1 - Résultats avec les aryl bromés.....	213
2.2.2 - Résultats avec les aryl iodés.....	221
2.2.3 - Résultats avec les aryl chlorés.....	225
3 – Mise en évidence du phénomène de passivation.....	226
Annexe du Chapitre III.....	229
1. Synthèse du complexe d'addition oxydante 2	229
2. Suivis cinétiques.....	230
2.1 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par voltamétrie cyclique.....	230
2.2 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par RMN.....	230
3. Voltamogrammes des dérivés nitroarènes.....	234

Considérations générales

Conductivité

La conductivité a été mesurée en utilisant un conductimètre Radiometer Analytical CDM 210. Une cellule à 2 pôles a été utilisée : elle est constituée de deux plaques de platine de surface apparente 1 cm^2 , séparée par une distance d'environ 1 cm.

Résonance Magnétique Nucléaire (NMR)

Les spectres ^1H (300 MHz), ^{13}C (75,5 MHz), ^{19}F (282 MHz) et ^{31}P (121 MHz) ont été obtenus en utilisant un spectromètre Bruker Avance III. Les spectres RMN ^{19}F and ^{31}P NMR ont été obtenus avec un découplage du proton (noté $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ et $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$).

Les données RMN sont décrites de la façon suivante : déplacement chimique (ppm), multiplicité (s = singulet, d = doublet ...), constante de couplage (en Hz).

Pour les RMN ^{19}F et ^{31}P , le « lock » a été réalisé à l'aide d'un capillaire rempli de DMSO- d^6 et introduit dans le tube RMN. Le capillaire contient également une référence fluor (fluorobenzène ou α,α,α -trifluorotoluène) et phosphore (acide phosphorique) pour les suivis cinétiques.

Expériences d'électrochimie

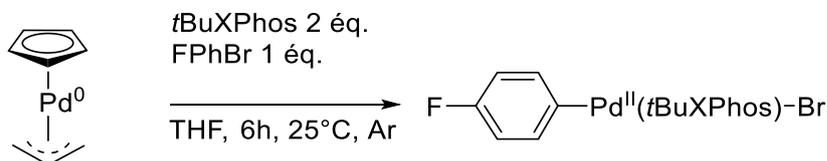
Les voltamétries cycliques et chronoampérométries ont été réalisées avec un potentiostat Autolab Métrohm PGSTAT100N, connecté à une interface à l'aide du logiciel Nova. Les expériences ont été réalisées dans une cellule à 3 électrodes, connectée à une rampe d'argon. L'électrode de travail est un disque de carbone vitreux (diamètre 3 mm), la contre électrode en platine et la référence une ECS ou $\text{Ag}|\text{AgCl}$ (KCl 3 mol.L^{-1}). Les cellules électrochimiques contiennent le sel de fond $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ dans le solvant de l'expérience.

Produits chimiques

Le THF utilisé a été distillé sous atmosphère inerte (argon), sur sodium/benzophénone.

par filtration. Le *para*-fluorobromobenzène restant est séparé en lavant plusieurs fois au pentane. Masse obtenue : 30 mg (49%) (produit non pur avec du dba).

Synthèse à partir du [Pd(Cp)(allyl)]



[Pd(Cp)(allyl)] (80,1 mg, 0,38 mmol) et *t*BuXPhos (320 mg, 0,75 mmol) sont placés dans un ballon sous argon. 10 mL de THF dégazé sont ajoutés puis du *para*-fluorobromobenzène (41,3 μL , 0,38 mmol) dégazé est rapidement ajouté. La solution est mise sous agitation pendant 6 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide statique à l'aide d'une rampe à vide, puis du méthyl *tert*-butyl éther (10 mL) est ajouté pour faire précipiter le produit. La suspension est mise à centrifuger pendant 10 minutes (10 000 tours/min) et le surnageant est retiré. Le processus est répété 3 fois de plus. Masse obtenue : 113 mg (42 %).

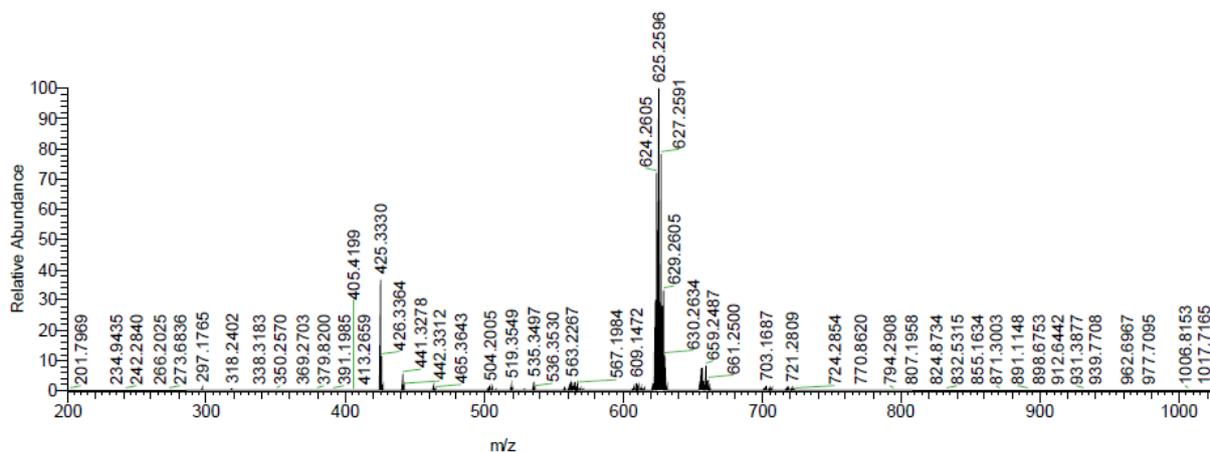
RMN ^1H (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ / ppm 7,40-7,2 (m, 4H), 7,14 (s, 2H), 6,88-6,76 (m, 4H), 2,82 (sept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,52 (sept, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,70 (s, 9H), 1,2 (s, 9H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H)

RMN ^{13}C (75,5 MHz, Chloroforme-*d*) : 154,5 ; 153,7 ; 152,0 ; 151,8 ; 150,4 ; 141,6 ; 138,0 (2C) ; 136,4 ; 126,3 ; 124,0 (2C) ; 116,6 ; 113,3 ; 110,9 ; 34,2 ; 32,7 (2C) ; 29,7 ; 29,4 ; 29,2 (6C) ; 23,9 (2C) ; 23,6 (2C) ; 23,2 (2C).

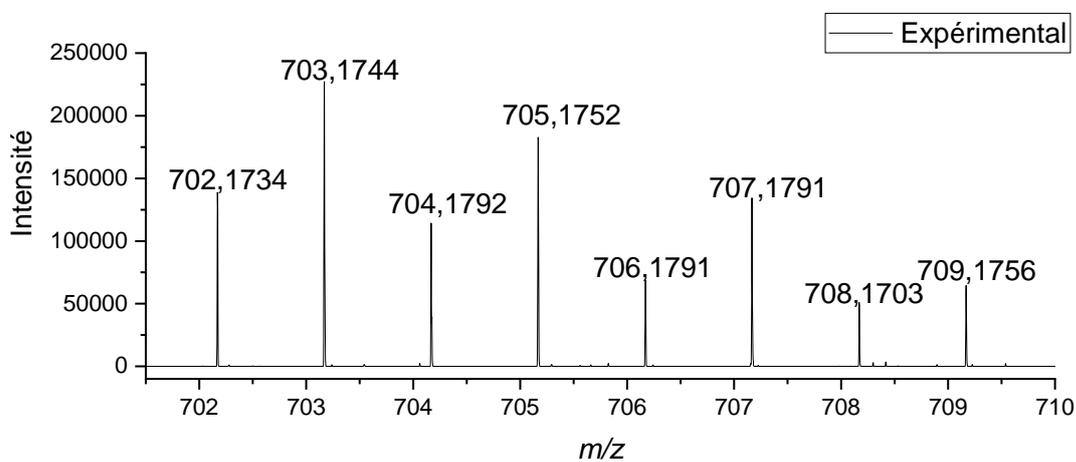
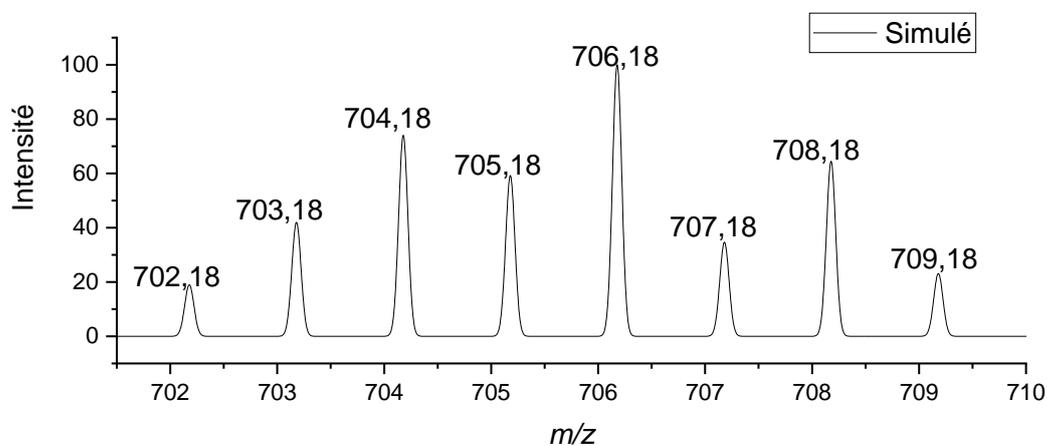
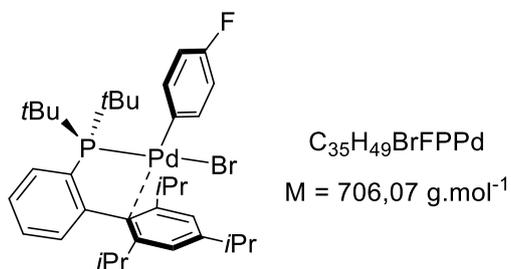
RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (282 MHz, Chloroforme-*d*) : δ / ppm -125,2 ppm (d, $J_{\text{P-F}} = 2,5$ Hz)

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (121 MHz, Chloroforme-*d*) : δ / ppm 48,6 ppm (d, $J_{\text{P-F}} = 2,5$ Hz)

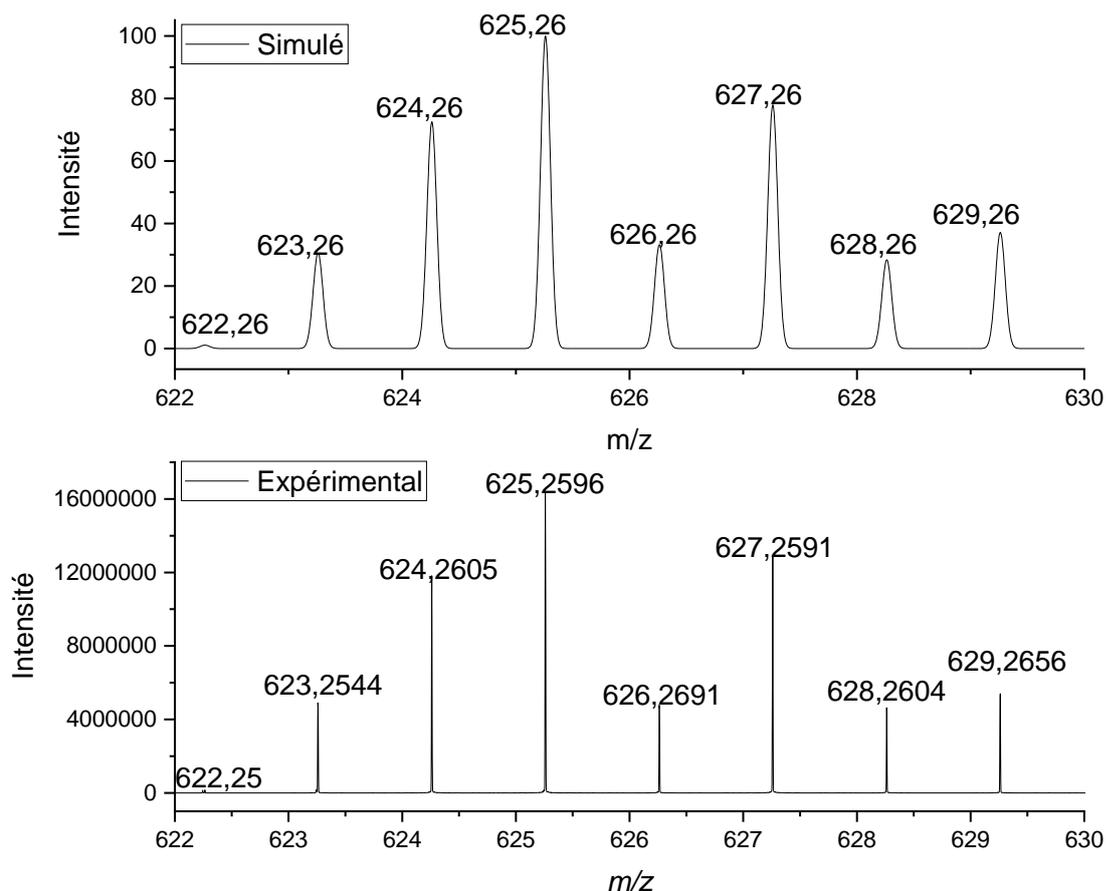
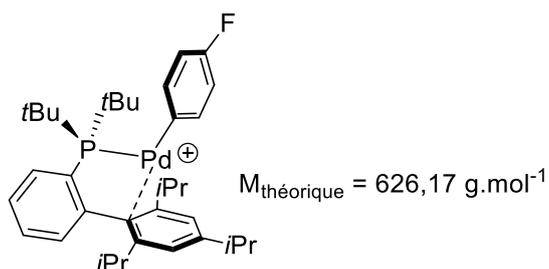
Le produit obtenu a été caractérisé par spectroscopie de masse haute résolution (solvant acétonitrile) :



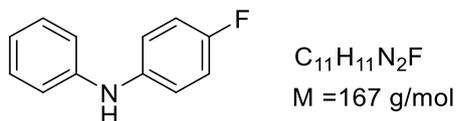
Zone centrée à 706,2 :



Zone centrée à 626 (la plus intense) :



Synthèse de *N*-(4-fluorophenyl)-pyridine-2-amine



La *t*BuXPhos (5,8 mg, 13,6 μmol , 0,02 éq.) et $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (3,6 mg, 6,8 μmol , 0,01 éq.) sont ajoutés dans ballon sous argon et de l'éthanol à 96% (2,0 mL) dégazé est ajouté. La solution est agitée pendant 20 minutes à température ambiante jusqu'à ce qu'elle devienne rouge pourpre. Dans un pilulier sous argon, introduire la 2-aminopyridine (96 mg, 1,0 mmol, 1,5 éq.) et le *para*-fluorobromobenzène (75 μL , 0,68 mmol, 1,0 éq.), puis ajouter de l'éthanol à

96% (2mL) dégazé. Une fois la solubilisation finie, transvaser le contenu du pilulier dans la solution contenant le palladium. KOH (76 mg, 1,36 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le ballon à partir de 200 μL d'une solution de KOH ($380 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) dans de l'eau distillée dégazée. Le milieu réactionnel est agité à 50 °C pendant 1 heure. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis 10 mL d'acétate d'éthyle et 10 mL d'eau distillée sont ajoutés au brut réactionnel après évaporation. La solution est transférée dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée avec 2x10 mL d'une solution saturée de NaCl, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne avec un gel de silice (éluant : éther de pétrole|AcOEt gradient de 90|10 jusqu'à 10|10). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc : m = 92 mg (80 %).

RMN ^1H (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ / ppm 8,14 (dd, $J = 1,1, 5,0$ Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, Chloroforme-*d*) : δ / ppm 160,2 ; 157,8 ; 156,8 ; 148,4 ; 137,9 ; 136,7 ; 136,7 ; 123,1 ; 123,0 ; 116,2 ; 115,9 ; 114,9 ; 107,9.

RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (282 MHz, Chloroforme-*d*) : δ / ppm -122,8.

2. Suivis cinétiques

2.1 - Réaction de Buchwald-Hartwig suivie par RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$

Protocole général

*t*BuXPhos (2,9 mg, 2 %), $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (1,8 mg, 1 %) et le glucose (6,1 mg, 10 %) sont placés dans un pilulier de 2 mL sous argon, puis de l'éthanol 96 % (1,0 mL) dégazé est ajouté. La solution est agitée pendant 20 minutes à température ambiante.

La 2-aminopyridine (48 mg, 1,5 éq.) et le *para*-bromofluorobenzène (1,0 éq., 37,5 μL) sont placés dans un pilulier de 2 mL sous argon, puis de l'éthanol à 96% (1,0 mL) dégazé est ajouté. Après solubilisation, cette solution est ajoutée à la solution contenant le palladium. Cette dernière passe de rouge pourpre à jaune-vert après addition des substrats.

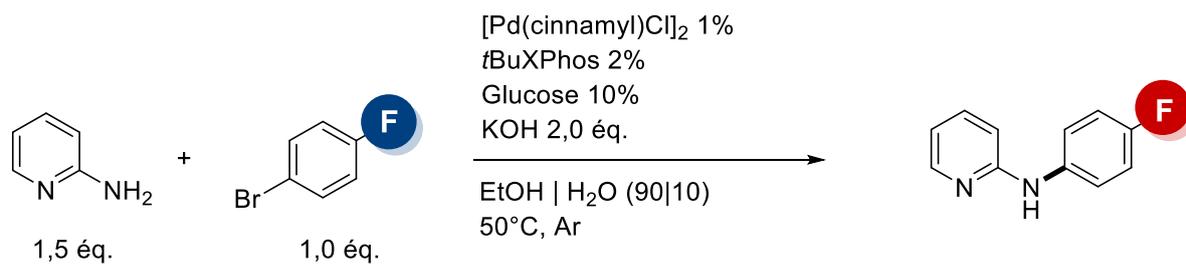
600 μL de la solution sont placés dans un tube RMN sous argon, contenant un capillaire rempli avec du $\text{DMSO-}d^6$ et une référence fluor (le fluorobenzène).

Un premier spectre RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ($d_I = 10$ s, 16 scans, $T = 50^\circ\text{C}$) est réalisé pour avoir un spectre à $t = 0$ min.

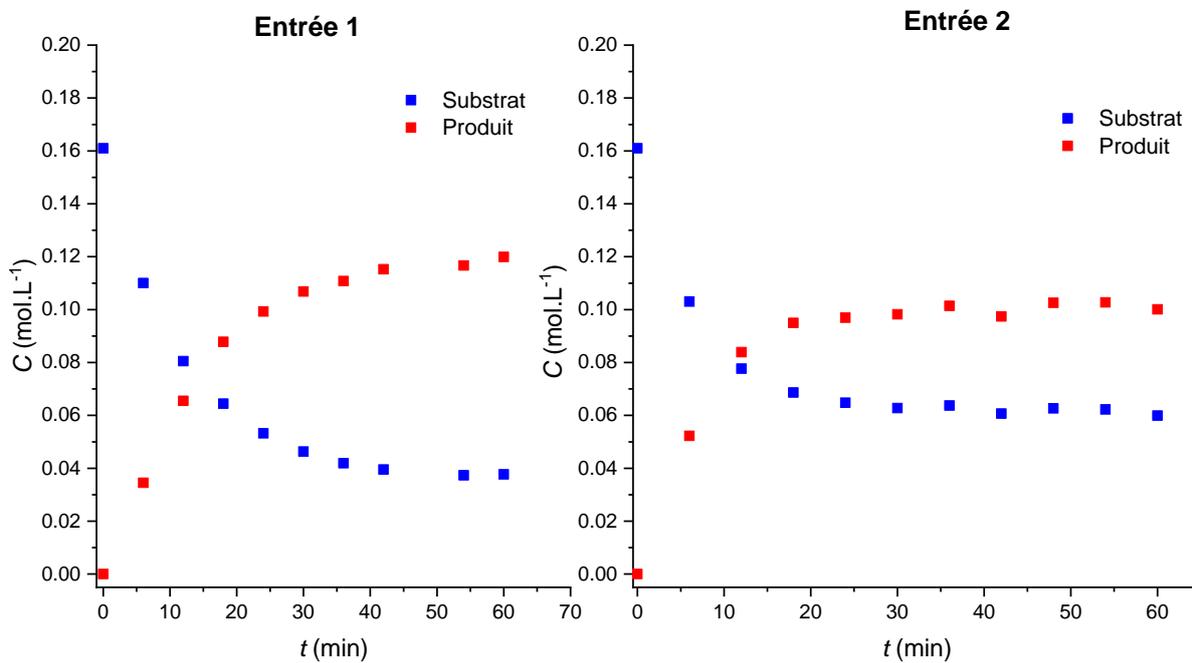
La réaction est ensuite initiée par ajout de 30 μL (11,4 mg, 2,0 éq, correspondant aux quantités dans le tube RMN) d'une solution de KOH dans de l'eau distillée dégazée (380 g.L^{-1}). L'ajout de cette solution permet d'avoir un solvant EtOH|H₂O en proportions 90|10 dans le tube RMN. La réaction est suivie par RMN $^{19}\text{F}\{\text{NMR}\}$ ($d_I = 10$ s, 16 scans, $T = 50^\circ\text{C}$) pendant 60 minutes.

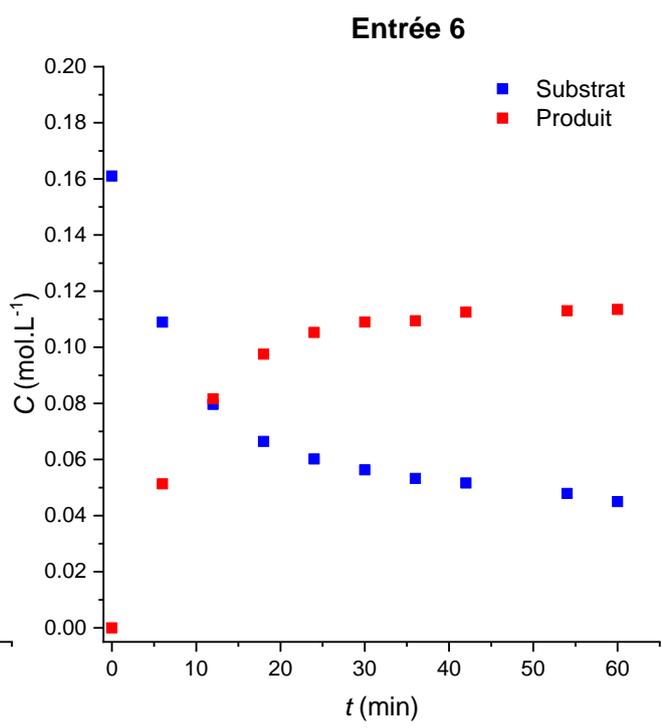
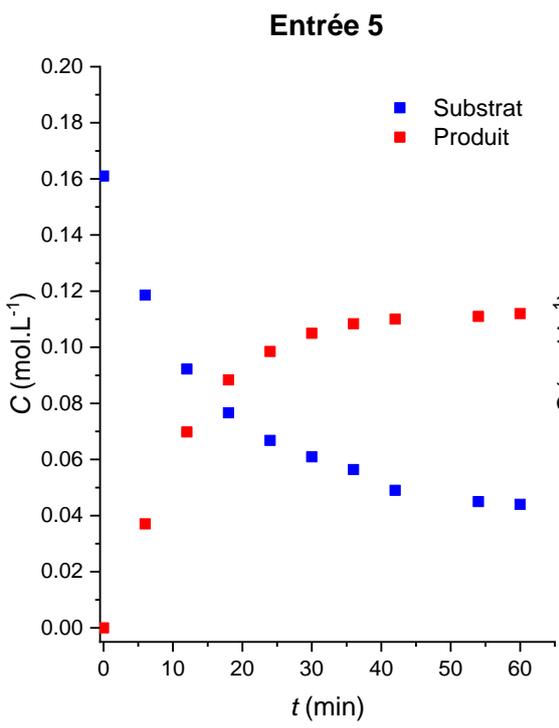
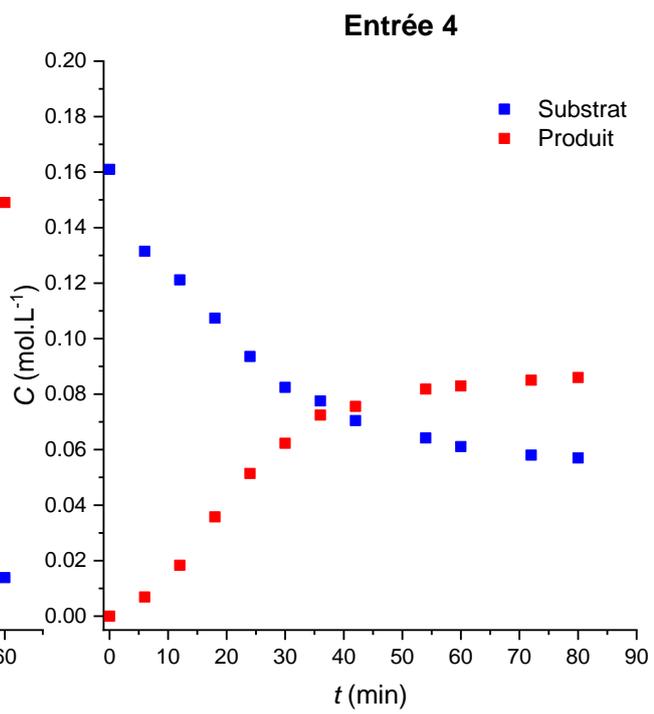
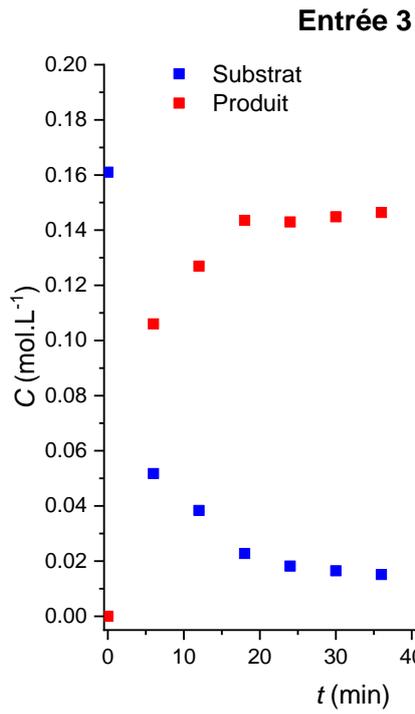
La concentration du substrat *para*-fluorobromobenzène (-116,7 ppm, singulet) et du produit *N*-(4-fluorophényl)-pyridin-2-amine (-122.6 ppm, singulet) sont déterminés en mesurant le ratio de l'intégration de leur signal par rapport à celui de la référence dans le capillaire (-113,1 ppm). Le ratio à l'instant $t = 0$ min de l'intégration du signal du *para*-fluorobromobenzène par rapport à la référence du capillaire fournit une référence de concentration ($0,16 \text{ mmol.L}^{-1}$).

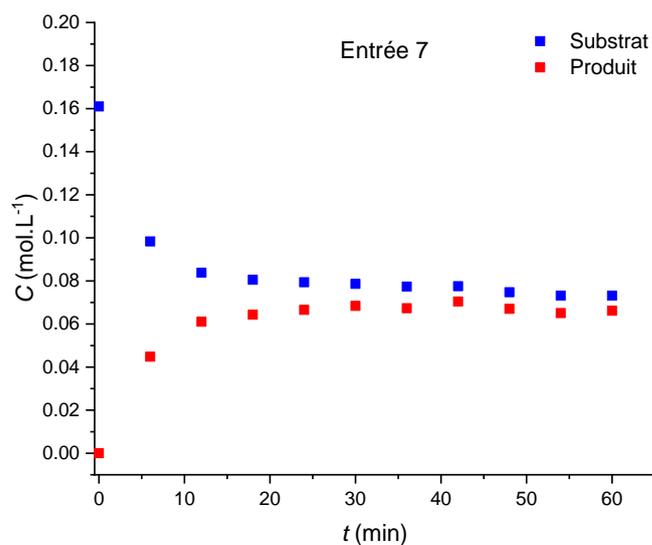
Résultats



Entrée	Paramètre modifié	Quantité
1	Aucun ^(a)	/
2	[Pd(cinnamyl)Cl] ₂	0,5 %
3	tBuXPhos	4 %
4	KOH	1 éq.
5	Glucose	2%
6	Glucose	0%
7	Ajout de produit de couplage	0,5 éq.







Remarque Entrée 7 : la concentration de produit de couplage à $t = 0$ min a été mise à 0 mmol.L^{-1} pour faciliter la comparaison de l'évolution de la consommation du substrat et de formation du produit à $t > 0$ min.

2.2 - Cinétique de l'addition oxydante suivie par électrochimie

Protocole général

Dans une cellule d'électrochimie, $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$) et le solvant (éthanol|H₂O 90|10) sont ajoutés puis la solution est chauffée à 50°C et dégazée par un bullage d'argon. Un blanc de la solution est effectué par voltamétrie cyclique pour contrôler la quantité de dioxygène (vague à $-0,9 \text{ V}$ vs Ag|AgCl). La phosphine $t\text{BuXPhos}$ (6 mmol.L^{-1} , variable) et la source de palladium $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (1 mmol.L^{-1}) sont ajoutés dans la cellule. Lorsque la solubilisation complète est obtenue (environ 10 minutes), une solution de KOH est ajoutée ($60 \mu\text{L}$ d'une solution de $67,2 \text{ mg}$ dans $1,0 \text{ mL}$) afin d'avoir une concentration de 10 mmol.L^{-1} dans le milieu réactionnel. La solution est laissée à 50°C pendant 5 minutes, puis la température est descendue à 25°C à l'aide d'un bain thermostaté. Un voltamogramme en oxydation est effectué pour vérifier l'état de la solution, puis la chronoampérométrie sur électrode tournante ($E_{\text{appliquée}} = 0,3 \text{ V}$; $\omega = 1000$ tours / min) est démarrée. Environ 5 secondes après le début, l'addition oxydante est initiée par ajout de l'aryle halogéné (bromé ou iodé, concentration variable).

Avec les dérivés chlorés, le suivi est effectué par voltamétrie cyclique. Après ajout de l'aryl chloré, des voltamogrammes sont régulièrement effectués (1 toutes les 30-45 secondes environ) avec un léger polissage régulier de l'électrode.

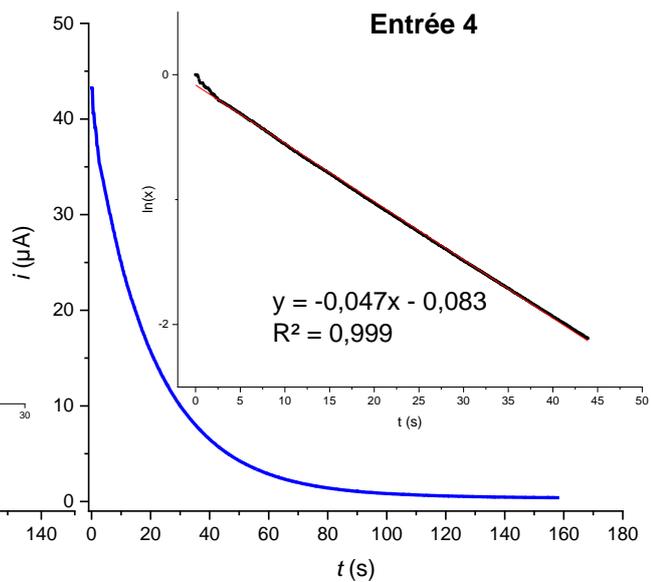
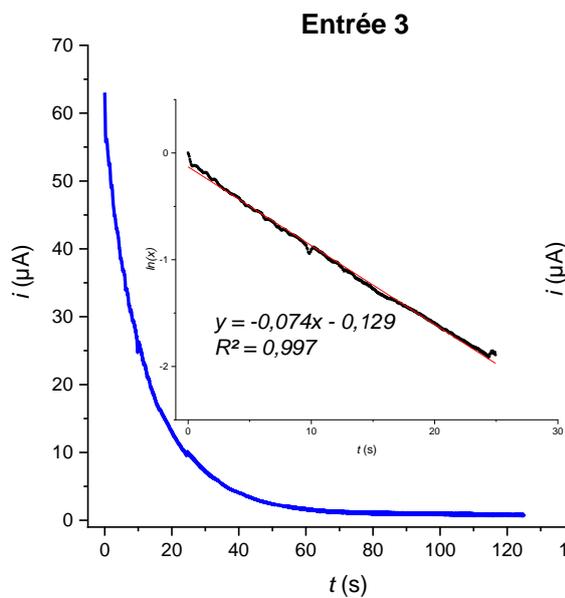
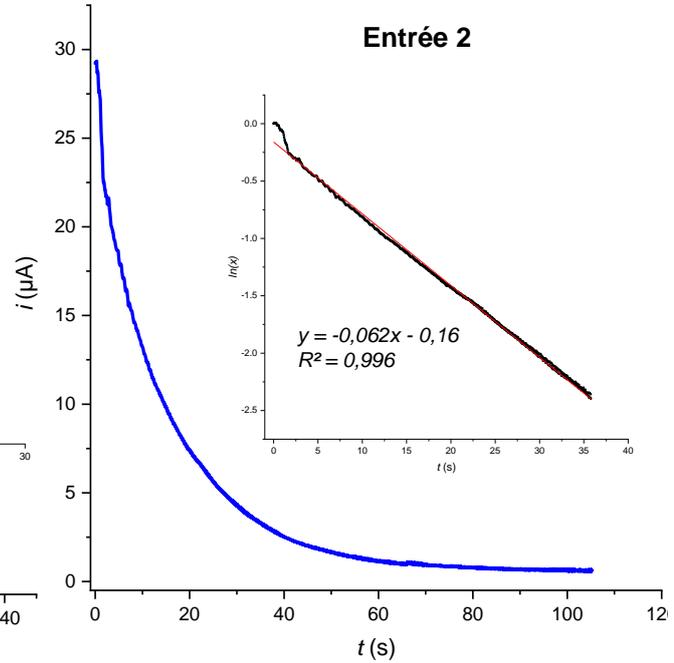
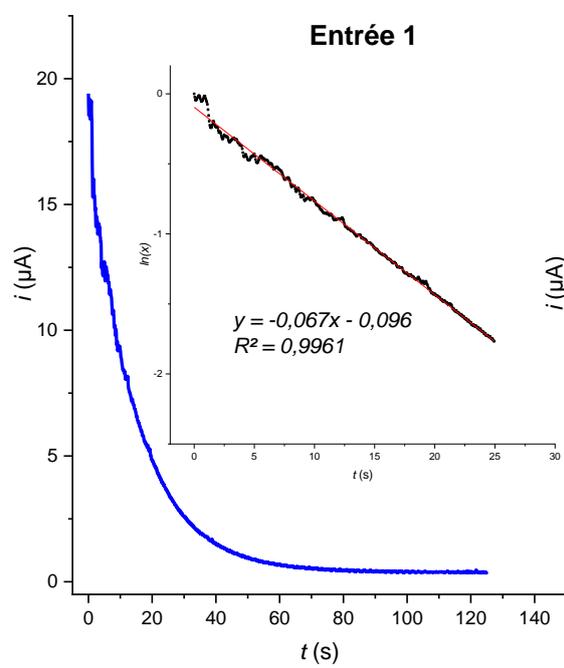
Remarque : de façon générale, un polissage de l'électrode est régulièrement effectué entre les différents voltamogrammes et avant chaque début de chronoampérométrie.

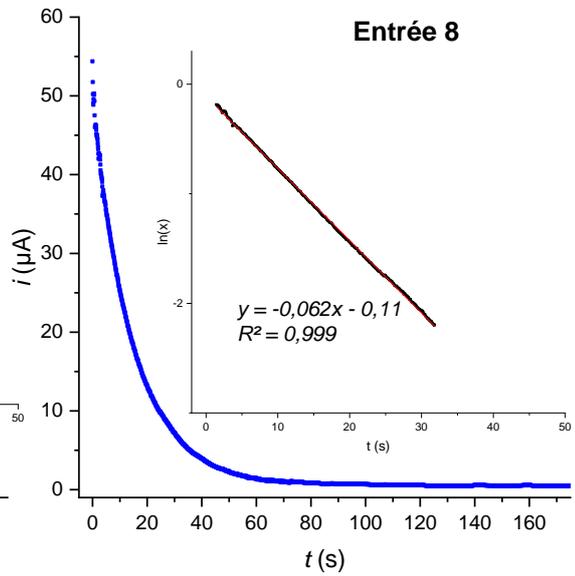
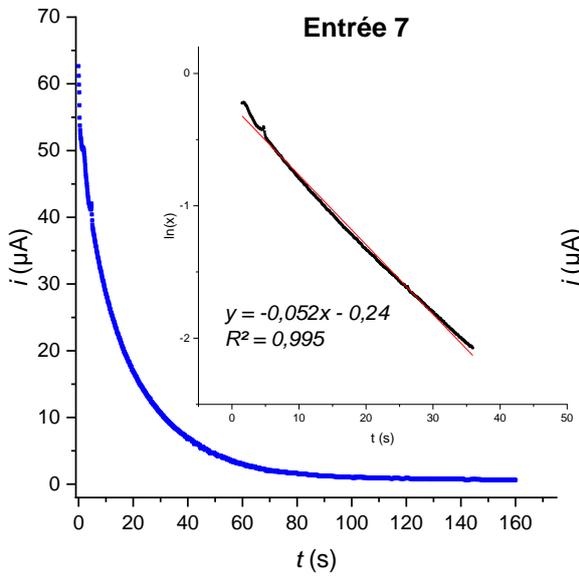
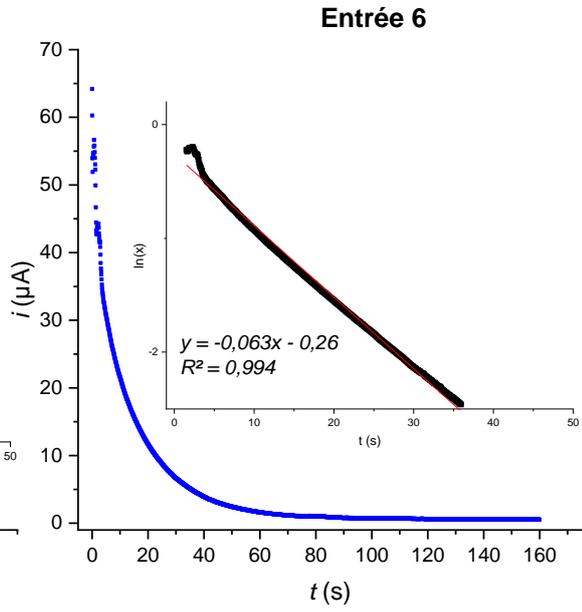
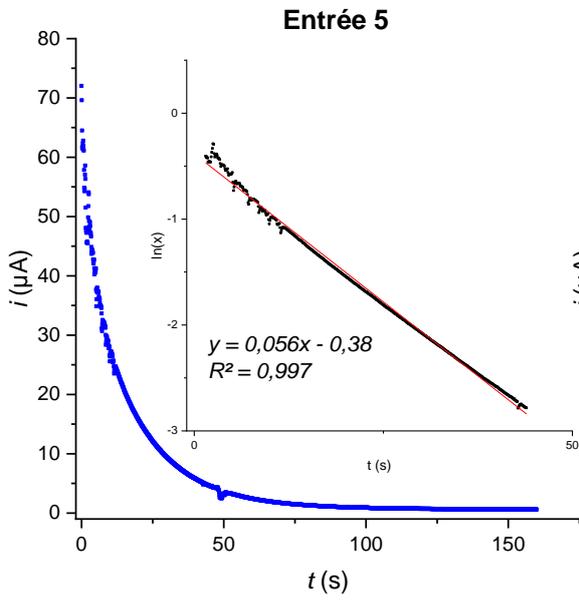
2.2.1 - Résultats avec les aryl bromés

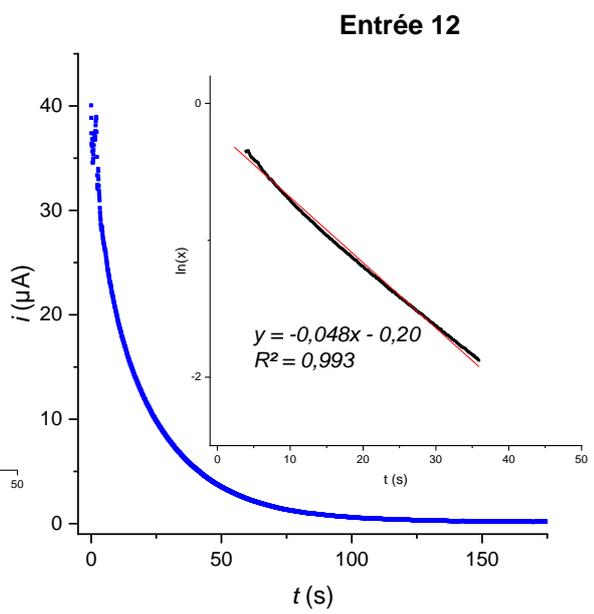
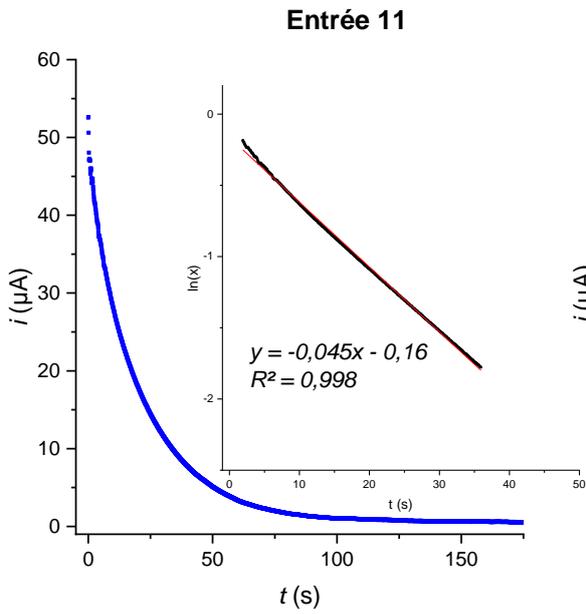
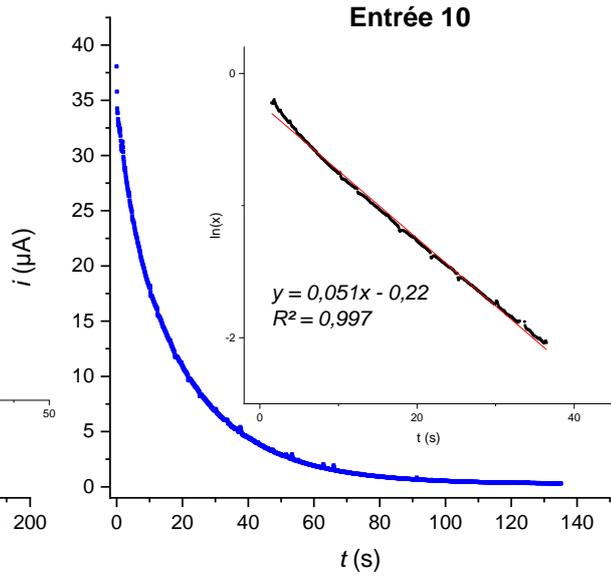
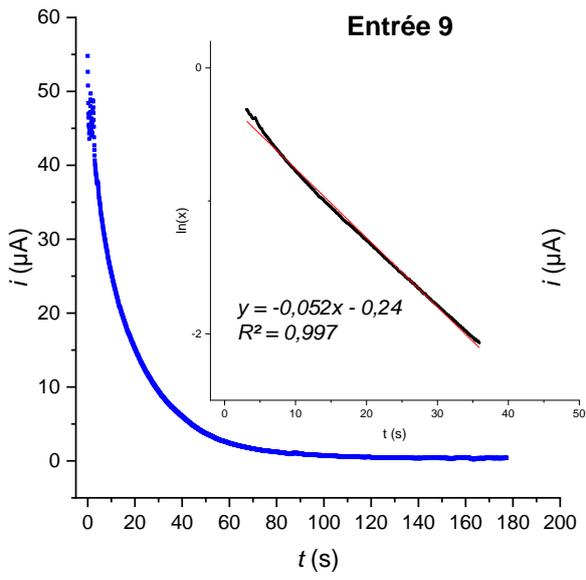
a) Bromobenzène

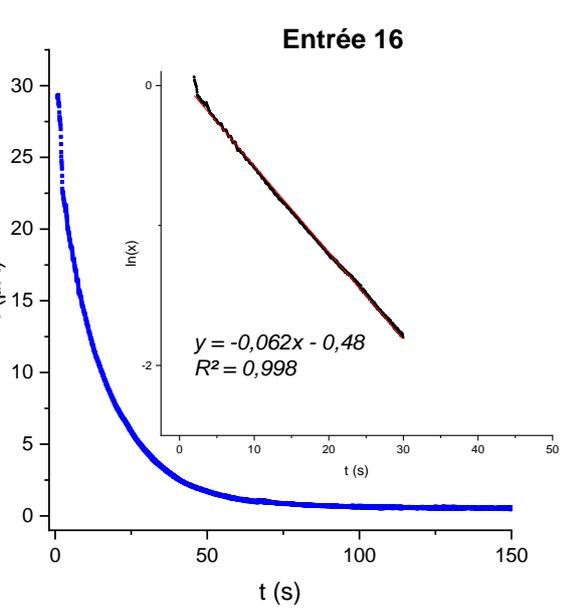
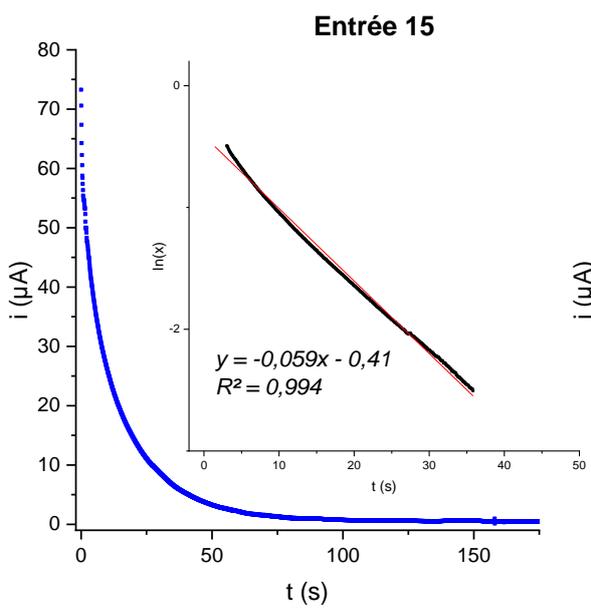
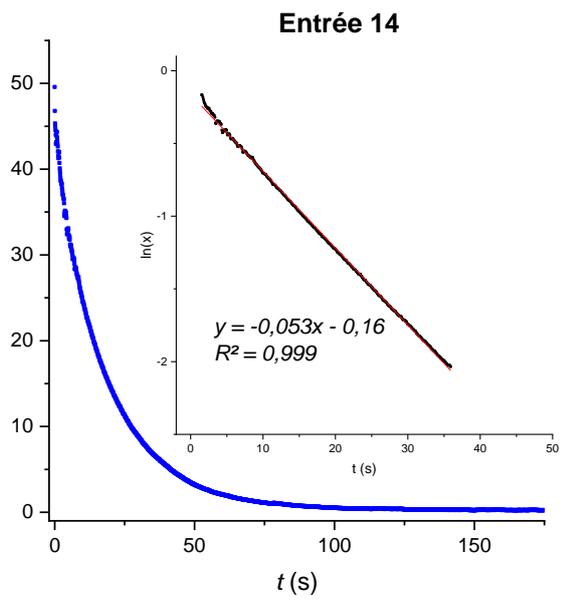
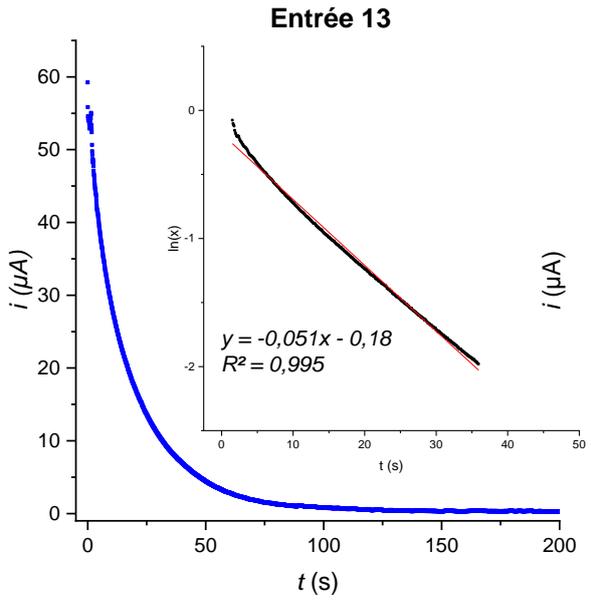
Entrée	[PhBr] (mmol.L ⁻¹)	[<i>t</i> BuXPhos] (mmol.L ⁻¹)	[Ph-R] (R = CH ₃ , CF ₃) (mmol.L ⁻¹)
1	20	6	/
2	20		/
3	35		/
4	17		/
5	20		/
6	10	6	/
7	16		/
8	24		/
9	20		/
10	20		/
11	20	6	/
12	41		/
13	27		/
14	27		/
15	30		/
16	30	3	/
17		4	/
18		5	/
19		7	/
20	30	6	Ph-CH ₃ (30 mmol.L ⁻¹)
21			Ph-CH ₃ (30 mmol.L ⁻¹)
22			Ph-CF ₃ (30 mmol.L ⁻¹)
23			Ph-CF ₃ (30 mmol.L ⁻¹)

Les graphiques représentés sont l'évolution temporelle de l'intensité $i = f(t)$ (i en μA et t en secondes) et la régression linéaire d'ordre 1 associée : $\ln(x) = f(t)$ avec $x = \frac{i - i_{\infty}}{i_0 - i_{\infty}}$.

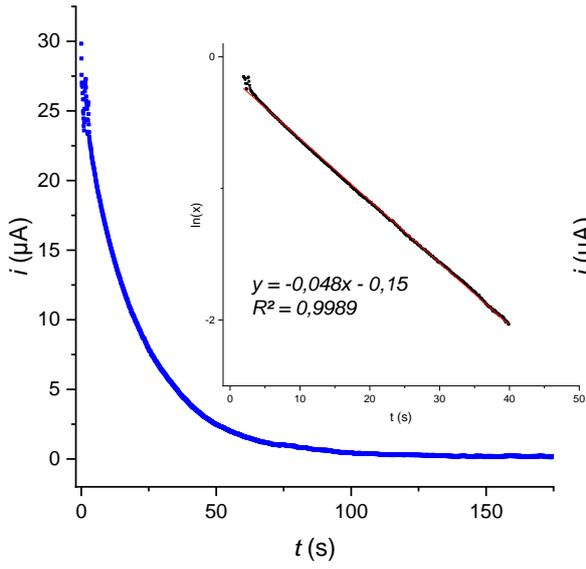




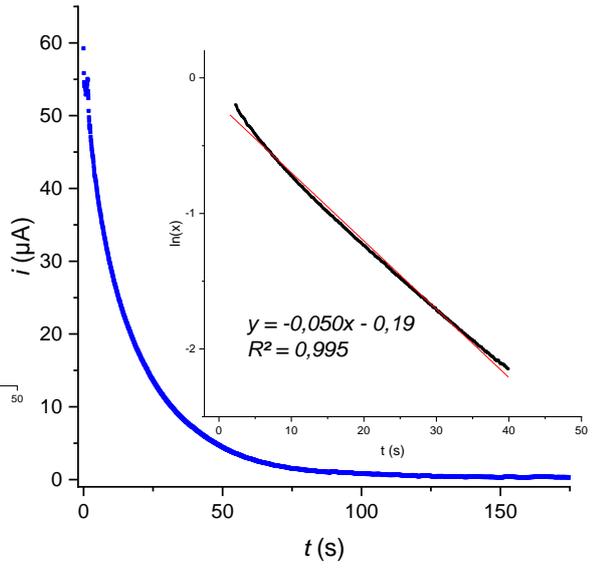




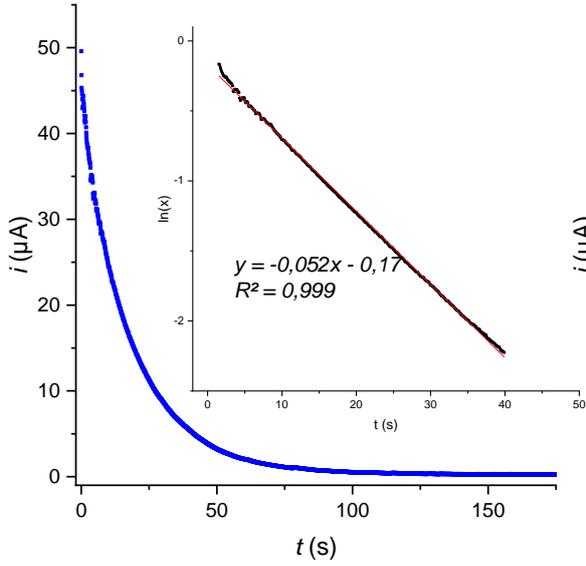
Entrée 17



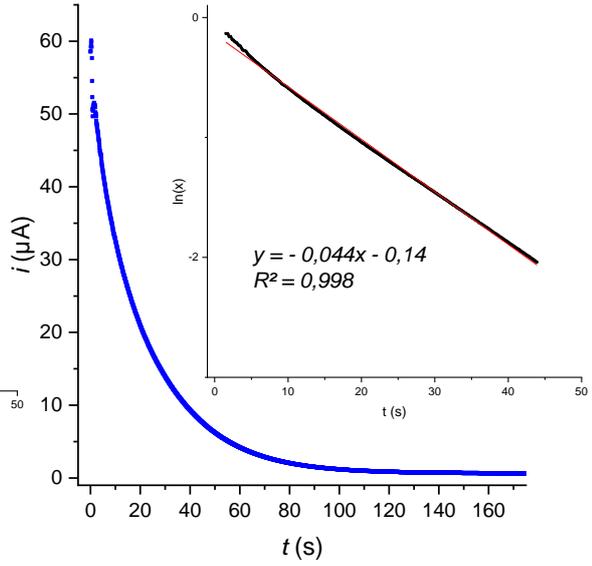
Entrée 18

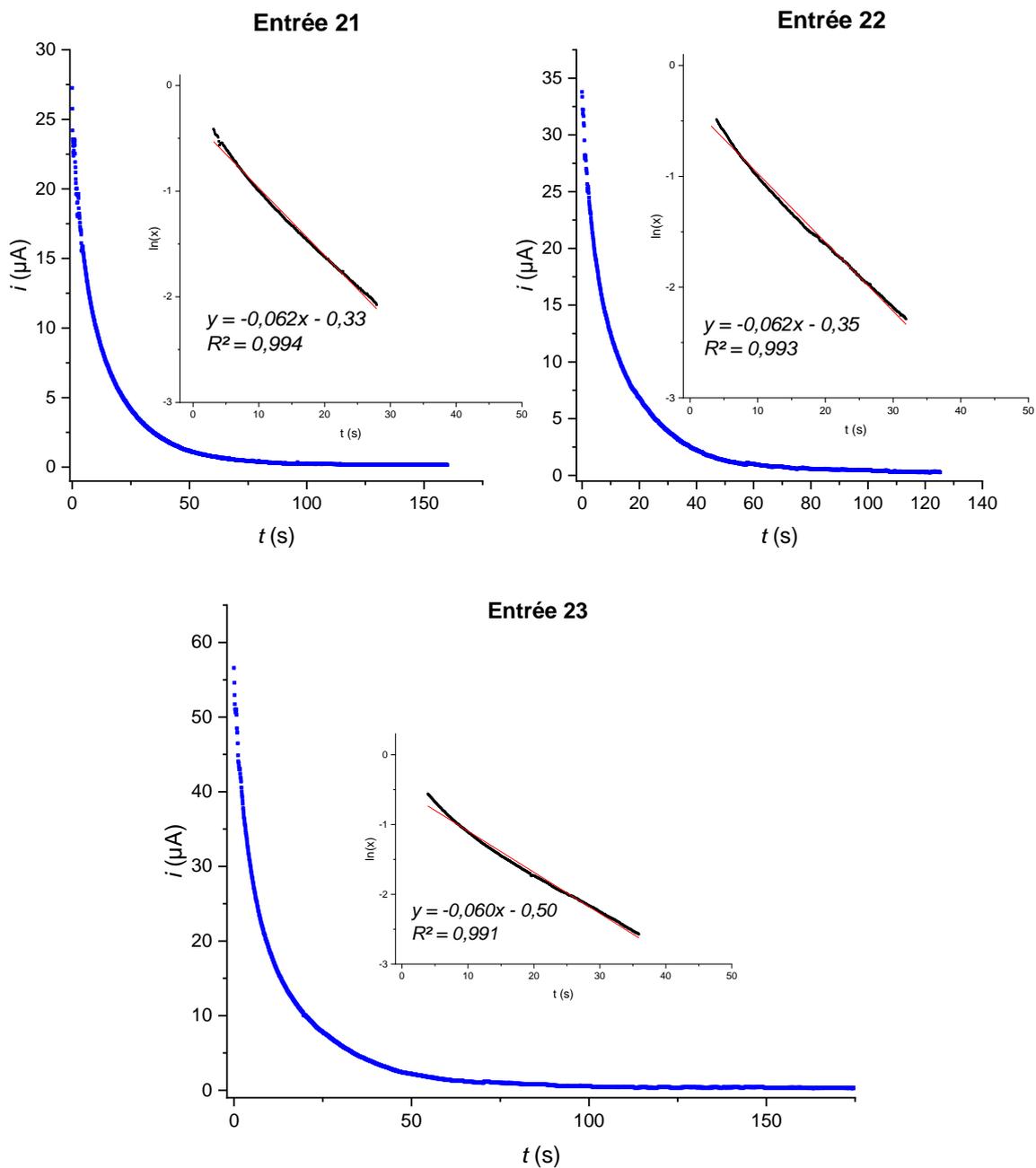


Entrée 19



Entrée 20

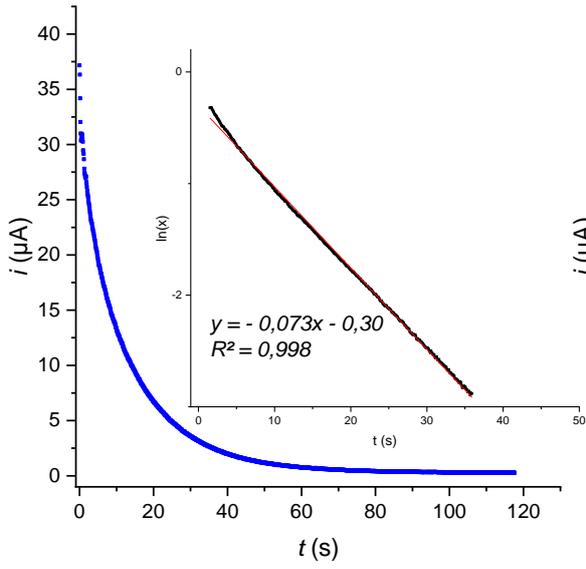




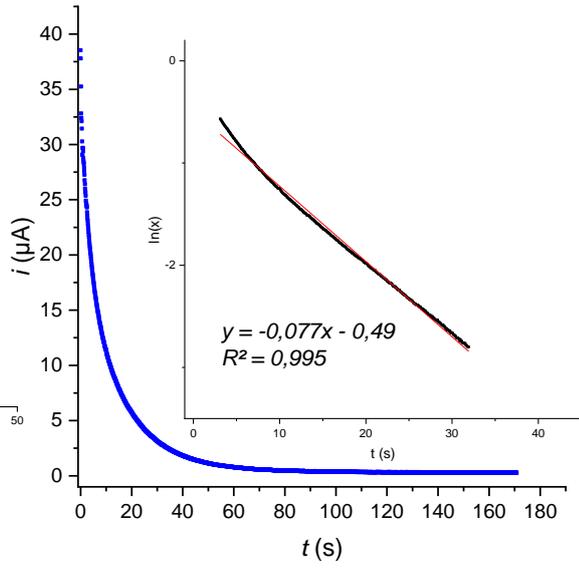
b) Dérivés bromés : corrélation de Hammett

Entrée	RPhBr (R en <i>para</i>)	[RPhBr] (mmol.L ⁻¹)	[<i>t</i> BuXPhos] (mmol.L ⁻¹)
1	MeOPhBr	30	6
2	MeOPhBr	60	
3	NPhBr	30	
4	NPhBr	60	

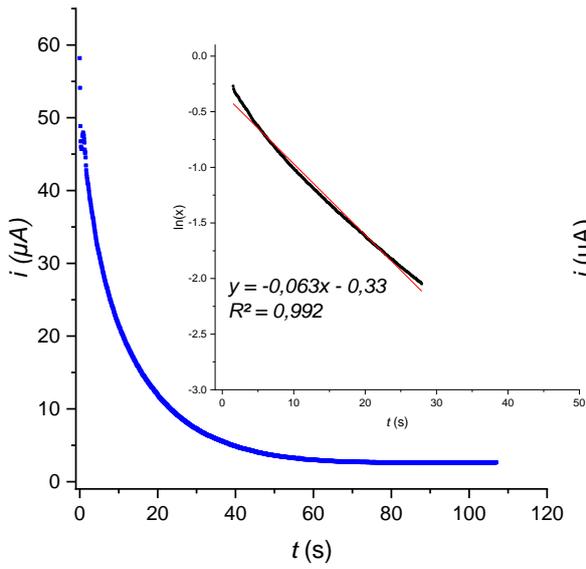
Entrée 1



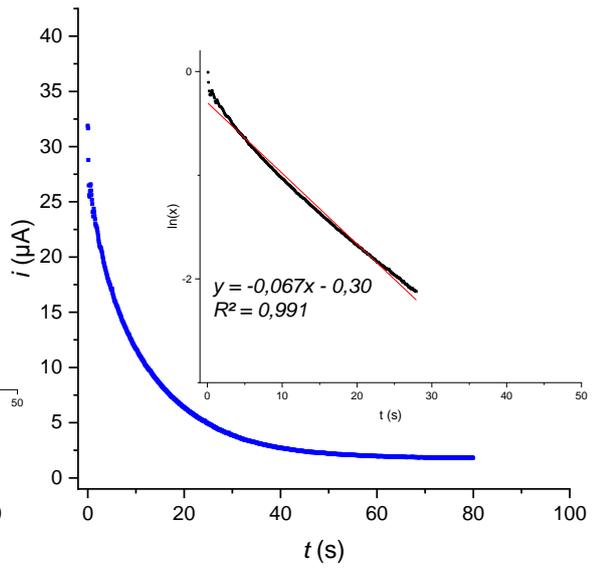
Entrée 2



Entrée 3

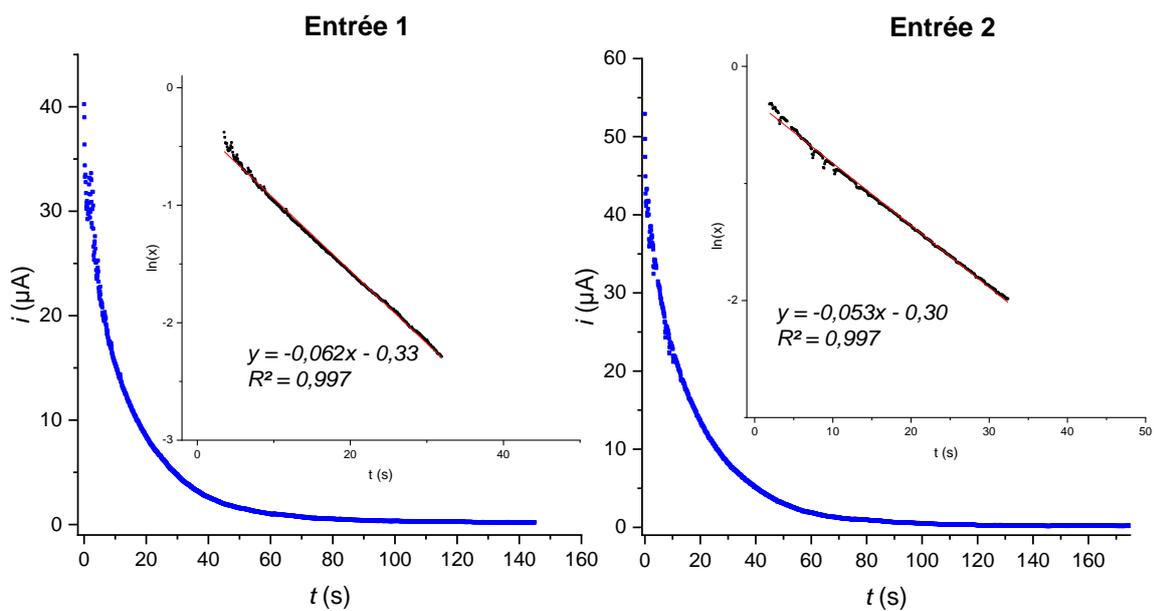


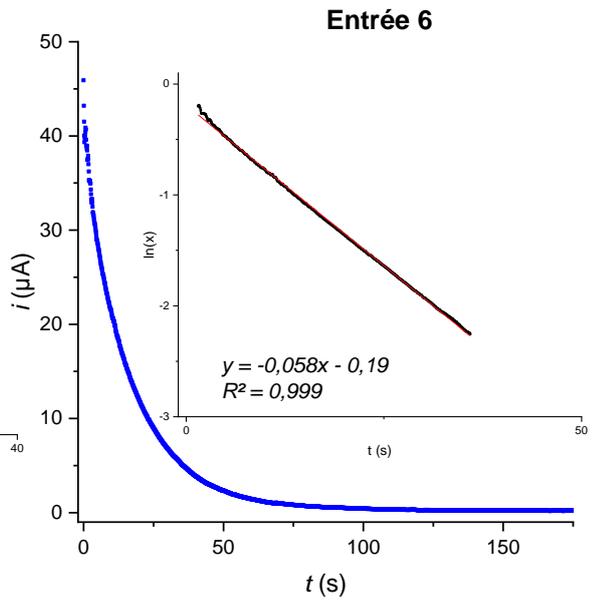
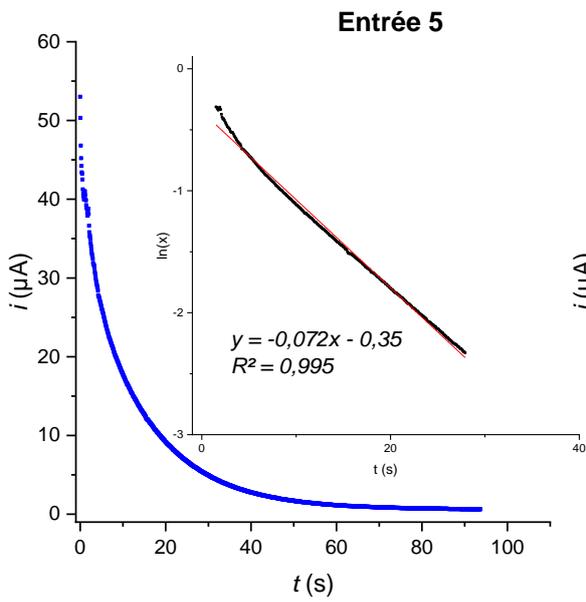
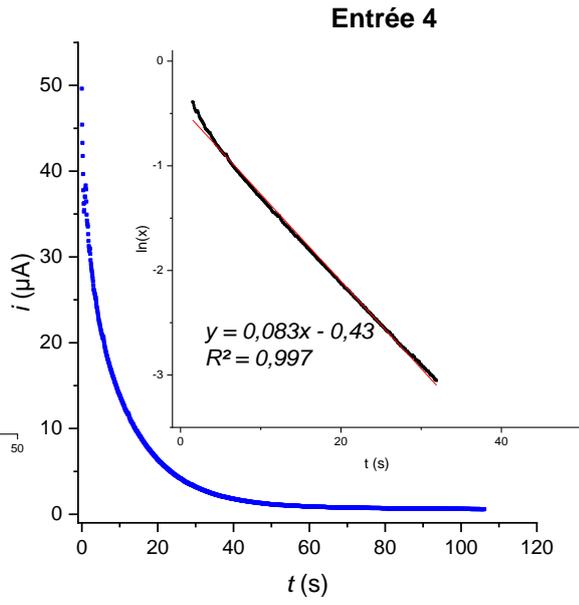
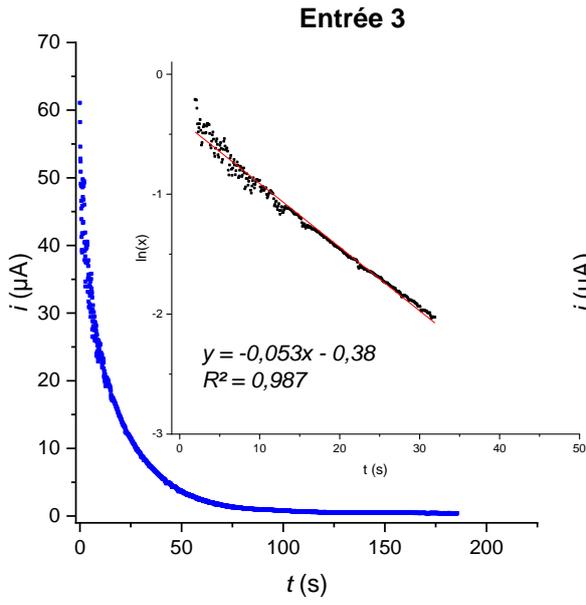
Entrée 4

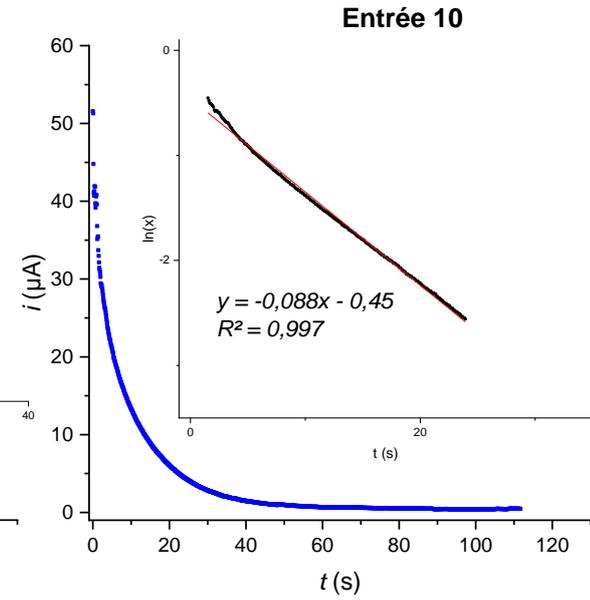
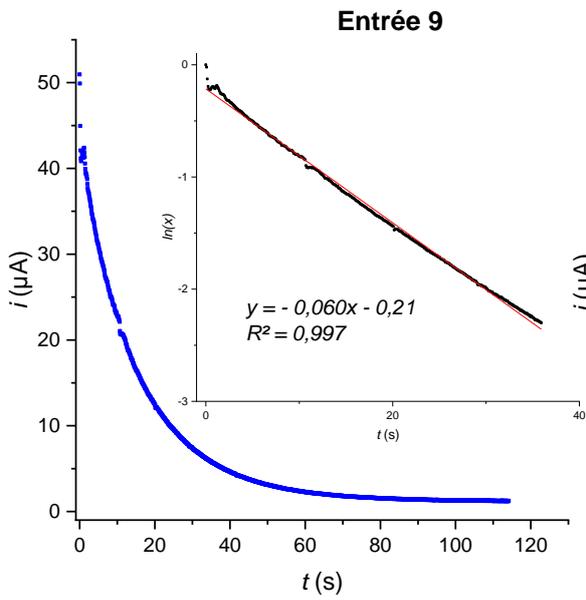
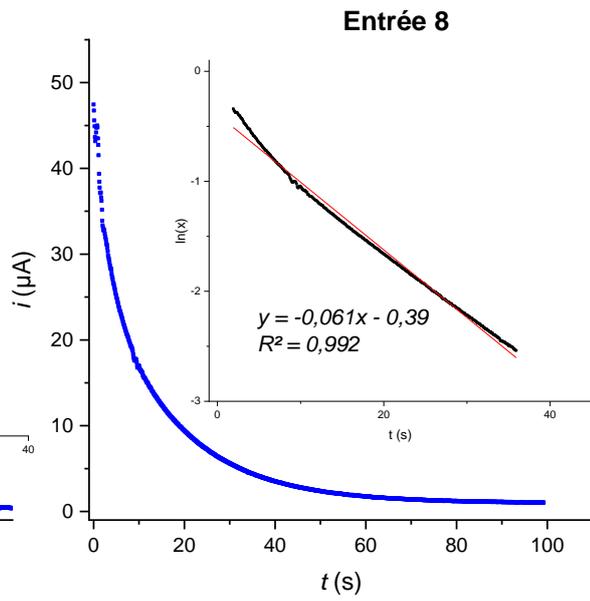
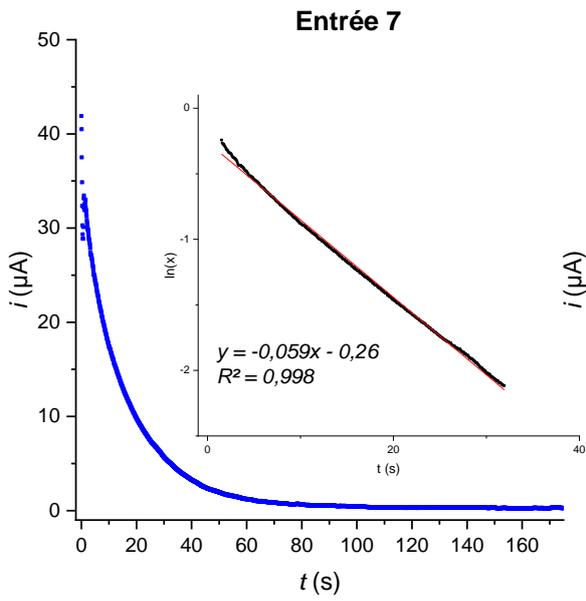


2.2.2 - Résultats avec les aryl iodés

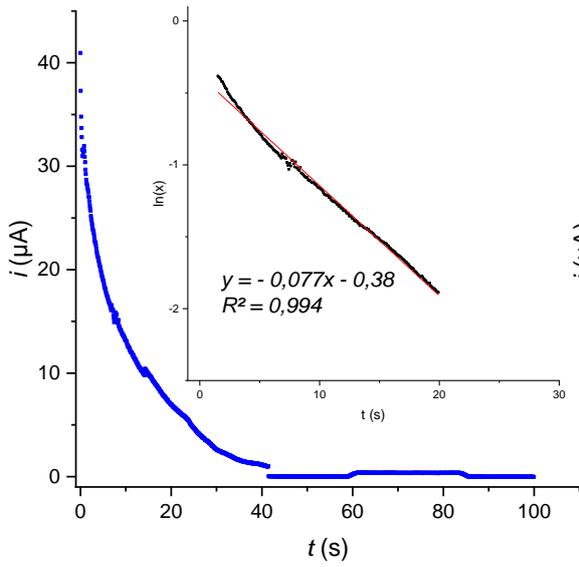
Entrée	RPhBr (R en <i>para</i>)	[RPhI] (mmol.L ⁻¹)
1	PhI	30
2		30
3		30
4		60
5		60
6	FPhI	30
7		30
8	NCPPhI	30
9		30
10		60
11		60
12	MeOPhI	30
13		30
14		60



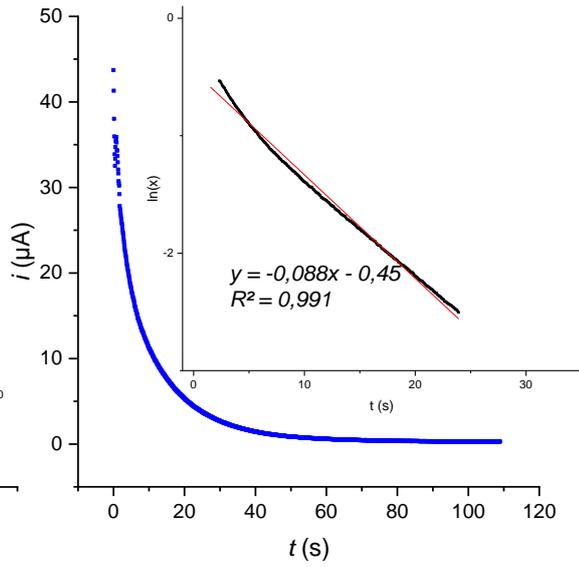




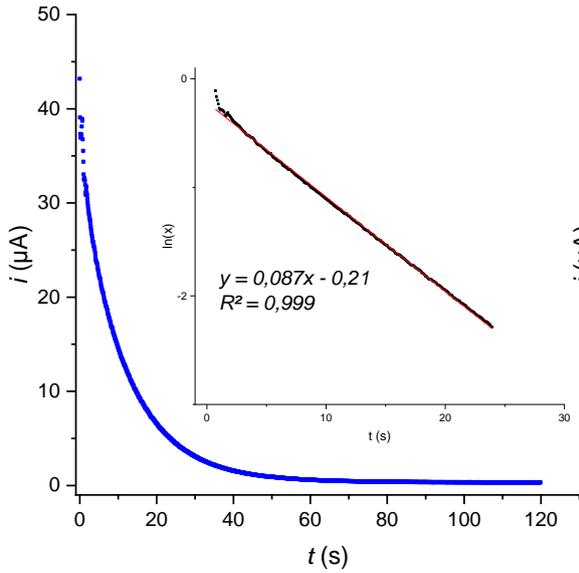
Entrée 11



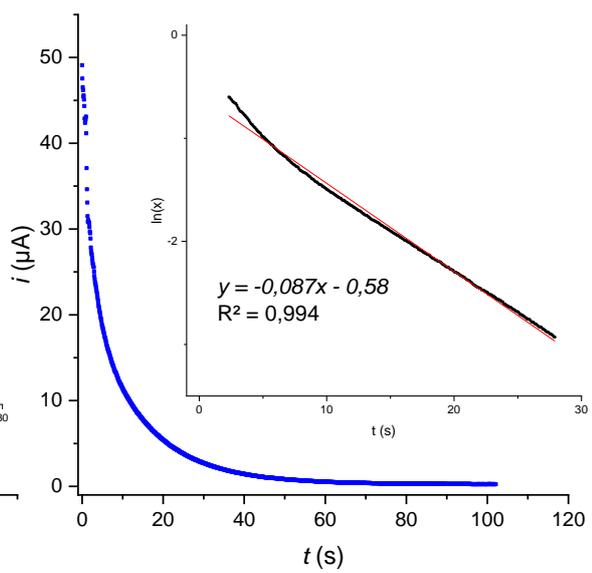
Entrée 12



Entrée13

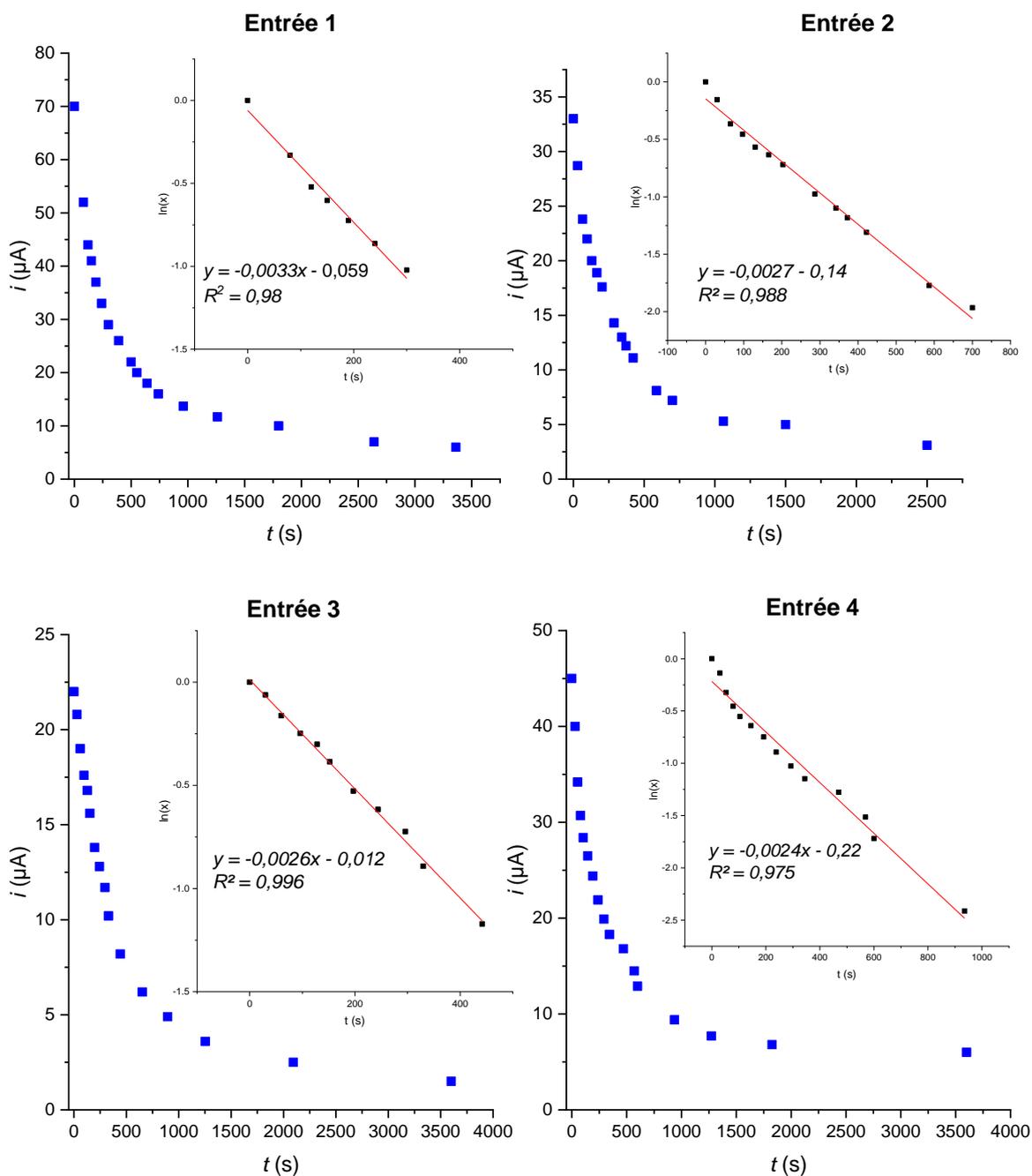


Entrée14



2.2.3 - Résultats avec les aryl chlorés

Entrée	[PhCl] (mmol.L ⁻¹)	[tBuXPhos] (mmol.L ⁻¹)
1	30	6
2		
3		
4		



3 – Mise en évidence du phénomène de passivation

On détaille dans cette section le phénomène de passivation qui donne lieu à l'apparition de la vague O2'. Pour cela, on se place dans les conditions où l'on a dans la cellule électrochimique le complexe [Pd⁰(*t*BuXPhos)] généré à partir de [Pd(cinnamyl)Cl]₂ (1 mmol.L⁻¹), *t*BuXPhos (6 mmol.L⁻¹), KOH (10 mmol.L⁻¹).

Lorsque l'on effectue en voltamétrie cyclique deux cycles successifs en oxydation jusqu'à 1,4 V, on observe une nette diminution de l'intensité durant le deuxième cycle (Figure 73). Ce phénomène peut s'expliquer par la formation d'une couche passivante à la surface de l'électrode, diminuant la surface accessible pour les molécules électroactives et de ce fait diminuant l'intensité mesurée.

En effectuant à nouveau deux cycles successifs mais en s'arrêtant après le pic de la vague O2 (Figure 74), le phénomène de passivation est également observé, prouvant que la passivation survient suite à l'oxydation du complexe de palladium(0).

On constate sur la Figure 75 qu'en réalisant un cycle simple sur la vague O2, on observe lors du retour en potentiel une vague anodique O2* à -0,25V. Cette dernière est caractéristique d'un phénomène de passivation : à un potentiel inférieur au potentiel de pic O2 sur la courbe retour, la couche passivante commence à se réduire en même temps que le palladium(0) peut être oxydé. Ces deux phénomènes en compétition se traduisent globalement par un courant d'oxydation avec la vague O2*. Ce comportement est assez classique lorsque l'oxydation d'une espèce métallique à l'électrode mène à la formation d'une couche passivante (un cas d'école est celui de l'oxydation du fer).

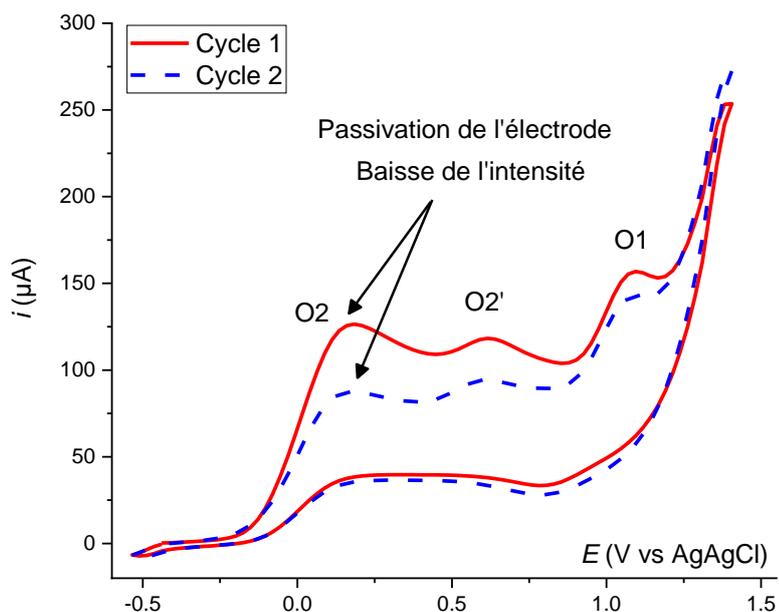


Figure 73 – Évolution des vagues anodiques de 2 cycles successifs du système $t\text{BuXPhos}$ 6 mmol.L^{-1} , $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ 1 mmol.L^{-1} et KOH 10 mmol.L^{-1} . Conditions : $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10), $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 0,1 mol.L^{-1} , E_{travail} carbone vitreux (diamètre 3 mm), Contre électrode platine.

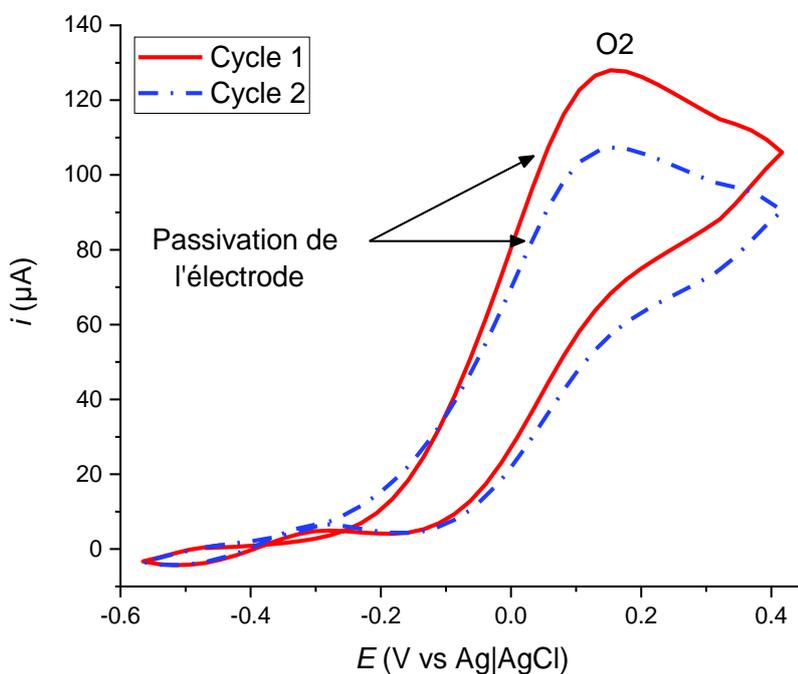


Figure 74 - Évolution des vagues anodiques de 2 cycles successifs du système $t\text{BuXPhos}$ 6 mmol.L^{-1} , $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ 1 mmol.L^{-1} et KOH 10 mmol.L^{-1} . Conditions : $\text{EtOH}|\text{H}_2\text{O}$ (90|10), $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 0,1 mol.L^{-1} , E_{travail} carbone vitreux (diamètre 3 mm), Contre électrode platine.

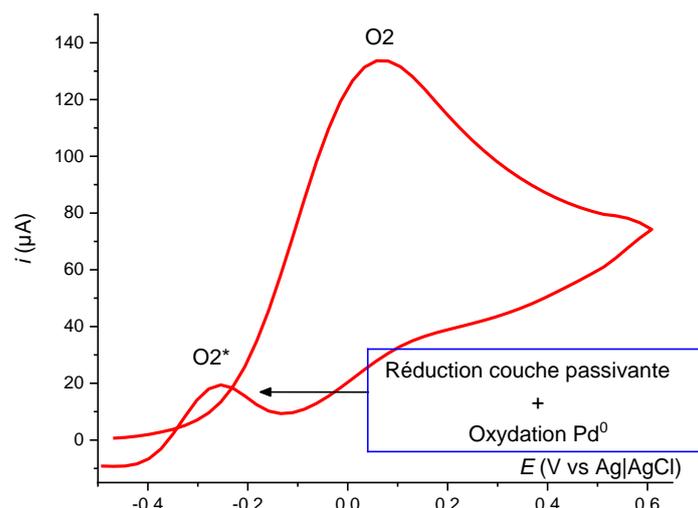


Figure 75 – Vague anodique du palladium(0) présentant une vague anodique lors du retour en potentiel.

Le comportement de O2' n'est pas reproductible. Cela vient du fait que d'une part la vague O2' correspond à une vague de redissolution anodique de la couche passivante, d'autre part la couche de passivation n'est pas stable et se **solubilise** spontanément dans le milieu. La solubilisation de la couche passivante permet d'expliquer le comportement non reproductible et le fait qu'il est possible de ne pas observer la vague O2'.

Pour le confirmer, nous avons effectué deux cycles successifs en oxydation afin de former une couche de passivation à l'électrode, puis nous avons laissé le système évoluer seul pendant quelques minutes à 50 °C et effectué à nouveau une acquisition. La Figure 76 montre que suite à cette attente, le système retourne à l'état initial, prouvant que la couche passivante s'est solubilisée dans le milieu.

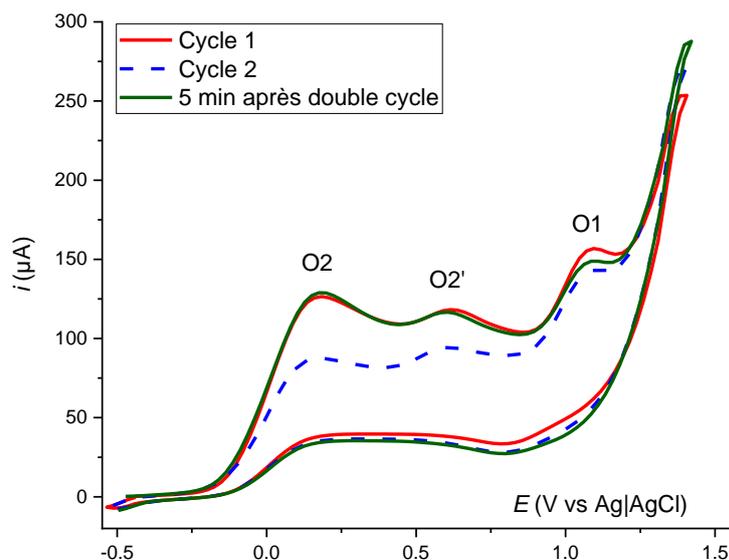
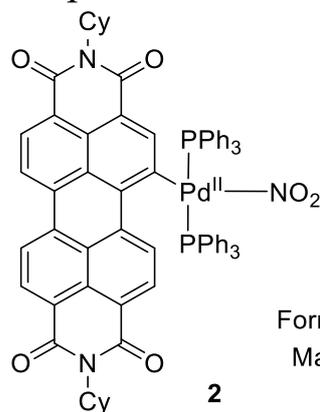


Figure 76 - Évolution des vagues anodiques du système $t\text{BuXPhos } 6 \text{ mmol.L}^{-1}$, $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2 \text{ } 1 \text{ mmol.L}^{-1}$ et $\text{KOH } 10 \text{ mmol.L}^{-1}$ suite à deux cycles successifs.

Annexe du Chapitre III

1. Synthèse du complexe d'addition oxydante **2**



Formule Brute: $C_{37}H_{36}N_2O_6P_4Pd$
Masse molaire: $835,02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Dans un ballon monocol de 10 mL sous atmosphère inerte, introduire le PDI- NO_2 **1** (50 mg, 0,083 mmol, 1,0 éq.), la triphénylphosphine (54,7 mg, 0,208 mmol, 2,5 éq.) et le complexe $[\text{Pd}^0(\text{Cp})(\text{allyl})]$ (17,7 mg, 0,083 mmol, 1,0 éq.). Ajouter 5 mL de THF distillé et dégazé, puis agiter pendant 2 h à 50 °C. Laisser redescendre à température ambiante, puis ajouter 5 mL d'éther diéthylique pour faire précipiter le complexe (le complexe est faiblement soluble dans le THF, l'ajout d'éther améliore la précipitation). Centrifuger à 10 000 tours/min pendant 10 minutes puis retirer le surnageant. Reprendre le précipité dans quelques mL d'un mélange THF|Et₂O 1|1 et centrifuger à nouveau. Répéter 2 fois le processus pour retirer l'oxyde de triphénylphosphine résiduel puis laisser sécher sous vide le complexe. Le composé obtenu est une poudre rouge, stable à l'air libre à température ambiante. Masse obtenue : $m = 40 \text{ mg}$ (Rendement 58%).

RMN ^1H (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ / ppm 11,5 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,5-8,2 (m, 5H), 7,6 – 6,9 (m, 30H), 4,8 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 2,6-2,4 (m, 8H), 1,8-1,4 (m, 8H), 1,23 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75,5 MHz, Chloroforme-*d*) : δ / ppm 134,3 ; 133,8 ; 132,1 ; 130,6 ; 128,9 ; 128,3 ; 68,0 ; 29,1 ; 26,6 ; 25,6. (Pics observables).

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (121 MHz, THF-*d*⁶) : δ / ppm 17,8 (s), 20,8 (s).

2. Suivis cinétiques

2.1 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par voltamétrie cyclique

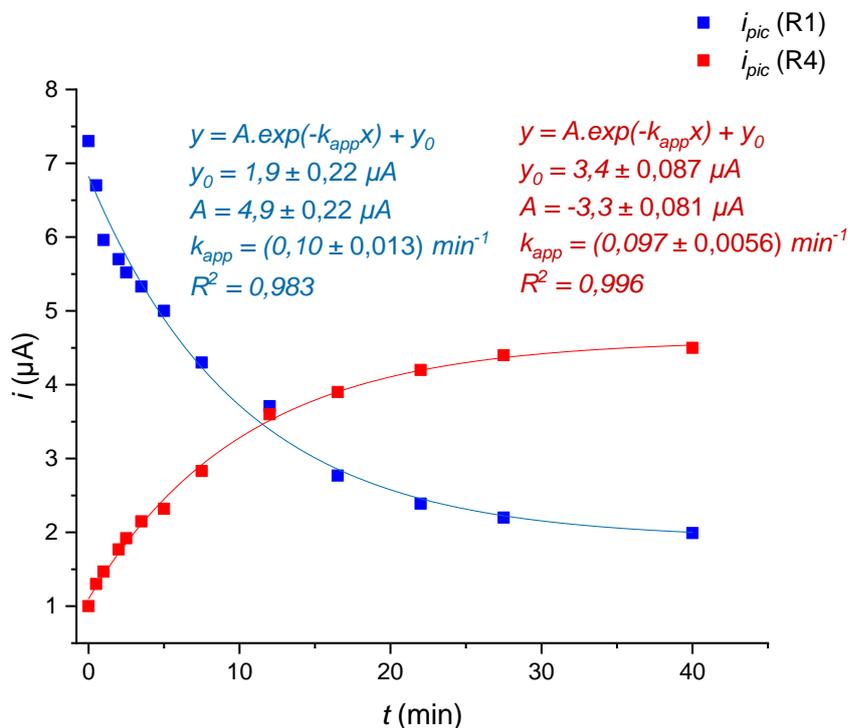


Figure 77 - Suivi cinétique de l'addition oxydante de PDI-NO₂ **1** 0,25 mmol.L⁻¹ avec Pd⁰(PPh₃)₄ 2,5 mmol.L⁻¹ dans le THF à 40°C. Conditions : Ar, *n*Bu₄NBF 0,1 mol.L⁻¹, T = 40°C, *v*_{balayage} = 0,2 V.s⁻¹, électrode de travail : carbone vitreux \varnothing = 3mm, contre électrode : platine. Les courbes sont modélisées par une cinétique d'ordre 1.

Moyenne sur les deux courbes :

$$k_{app} = (9,8 \pm 0,2) 10^{-2} \text{ min}^{-1} = (1,6 \pm 0,035) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$$

$$k = (6,4 \pm 0,1) \cdot 10^{-1} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

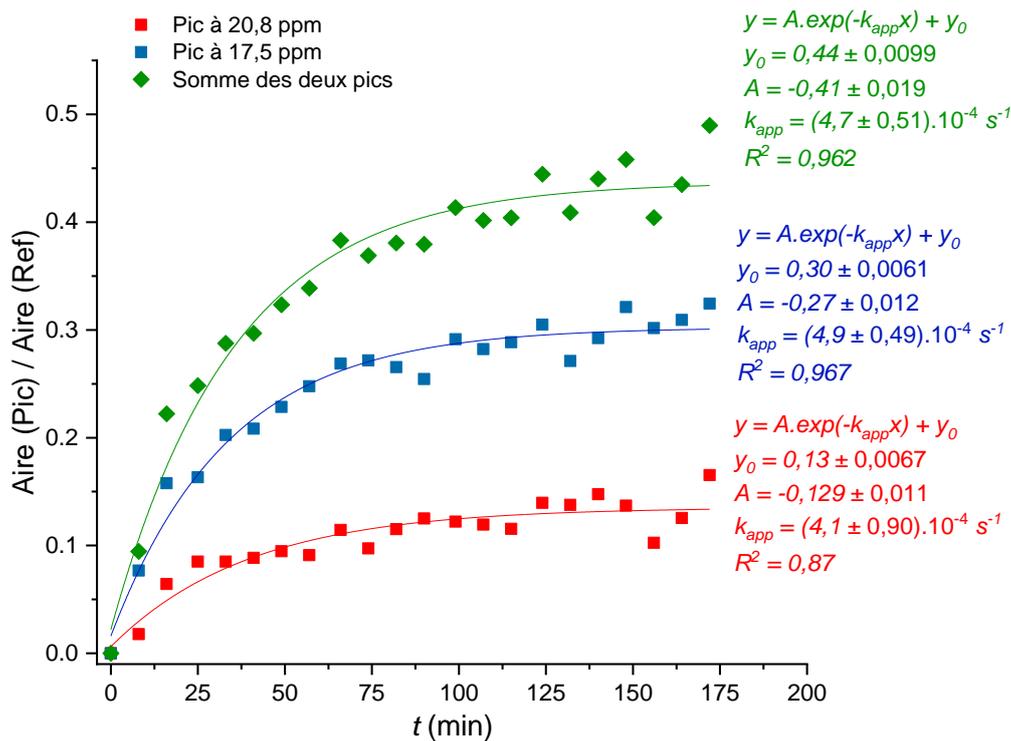
2.2 – Suivi cinétique de l'addition oxydante par RMN

Expérience	PDI-NO ₂	[PDI-NO ₂] (mmol.L ⁻¹)	[(Pd ⁰ (PPh ₃) ₄)] (mmol.L ⁻¹)	$k_{app} \cdot 10^4$ (s ⁻¹) R ²	k (L.mol ⁻¹ s ⁻¹)
1	3 (R = hexyl)	20	2	1,5 ± 0,078 R ² = 0,962	(2,6 ± 0,25) · 10 ⁻²
2	1 (R = cyclohexyl)	2 ± 1 (Solution saturée)	6,2	2,0 ± 0,19 R ² = 0,958	(1,0 ± 0,5) · 10 ⁻¹
3				1,5 ± 0,078 R ² = 0,946	

Expérience 1

Suivi cinétique par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de l'addition oxydante de PDI-NO₂ **3** 20 mmol.L⁻¹ avec [Pd⁰(PPh₃)₄] 2 mmol.L⁻¹ dans le THF à 27°C sous atmosphère inerte. Les aires des pics sont intégrées par rapport à une référence (H₃PO₄) située dans un capillaire placé dans le tube RMN. Les courbes sont modélisées par une fonction de la forme $y = A \cdot \exp(-k_{\text{app}}t)$ (cinétique d'ordre 1).

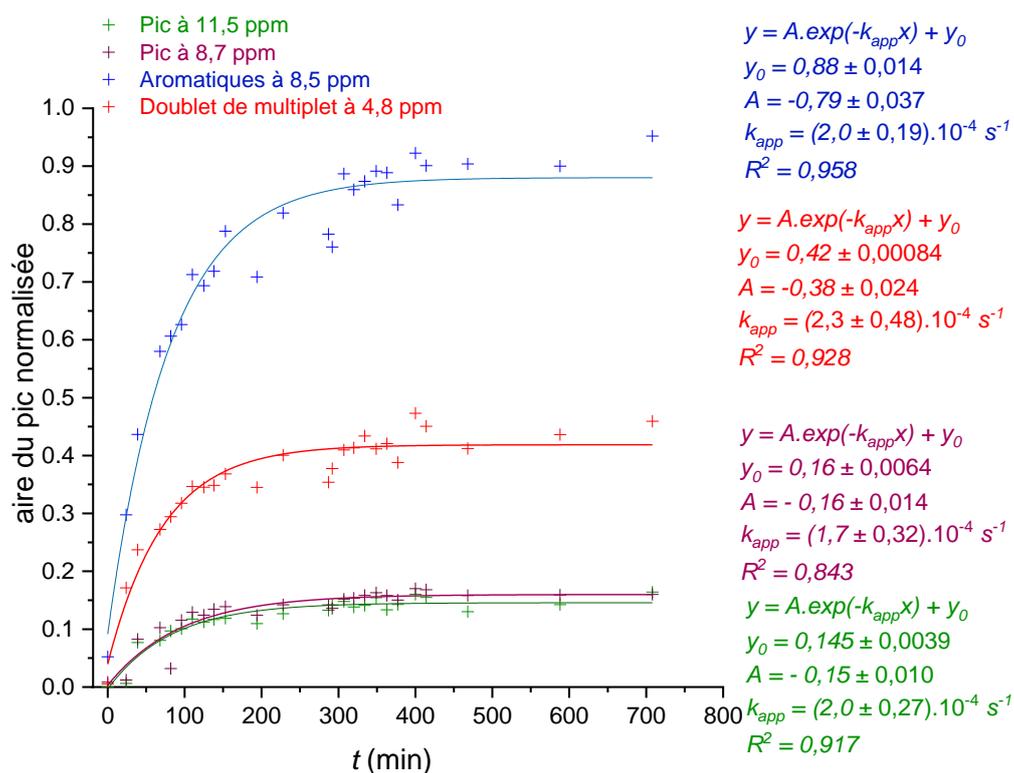
Scans : 128, $d_1 = 2,0$ s.



Expérience 2

Suivi cinétique par RMN ^1H de l'addition oxydante de PDI- NO_2 16 mmol.L^{-1} (solution saturée, on estime la concentration à $2 \pm 1 \text{ mmol.L}^{-1}$) avec $[\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4]$ 6 mmol.L^{-1} dans le THF à 27°C sous atmosphère inerte (les spectres RMN ^{31}P ne permettaient pas une exploitation correcte). Les courbes sont modélisées par une fonction de la forme $y = A \cdot \exp(-k_{\text{app}}t)$ (cinétique d'ordre 1).

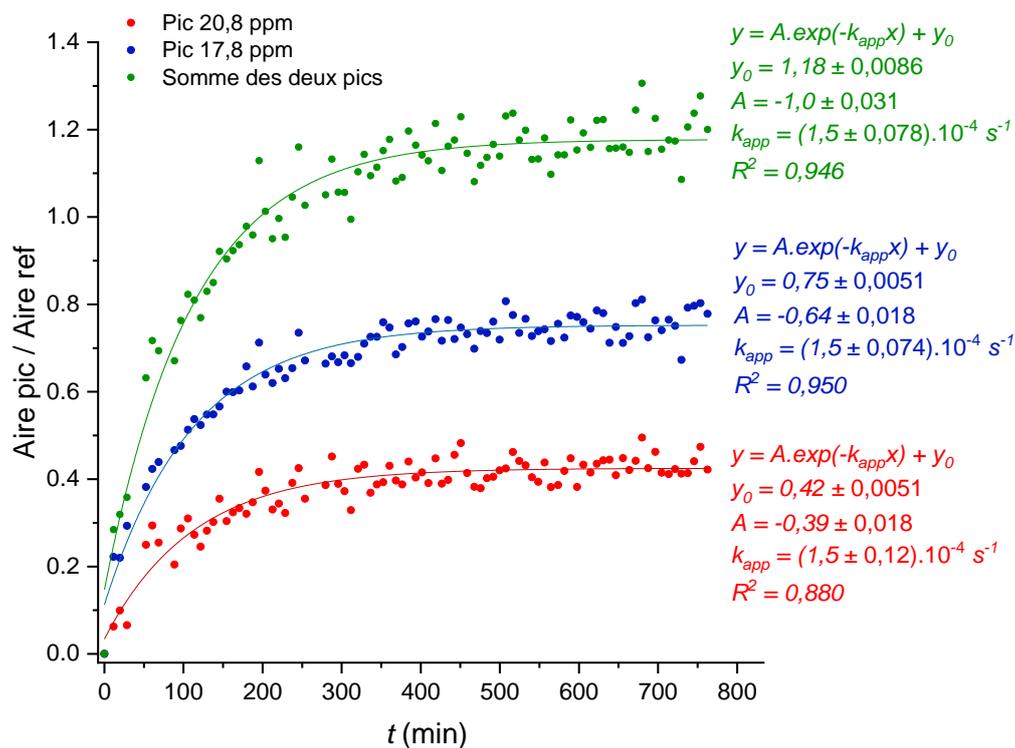
On retient la constante de vitesse déterminée à partir des pics aromatiques à 8,5 ppm (étant plus larges, la précision de mesure est plus grande).



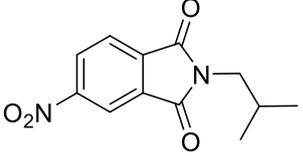
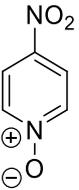
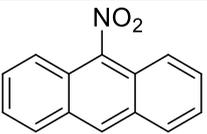
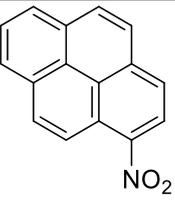
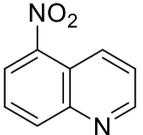
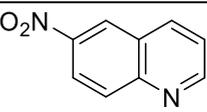
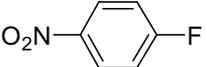
Expérience 3

Suivi cinétique par RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de l'addition oxydante de PDI-NO₂ **1** 6,2 mmol.L⁻¹ (solution saturée, on estime la concentration à 2 ± 1 mmol.L⁻¹) avec $[\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4]$ 6,2 mmol.L⁻¹ dans le THF à 27°C sous atmosphère inerte. Les aires des pics sont intégrées par rapport à une référence (H₃PO₄) situés dans un capillaire placé dans le tube RMN. Les courbes sont modélisées par une fonction de la forme $y = A \cdot \exp(-k_{\text{app}}t)$ (cinétique d'ordre 1).

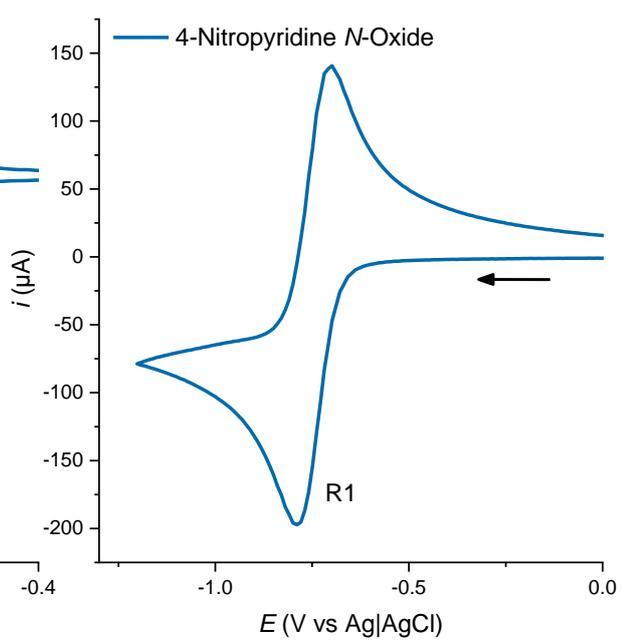
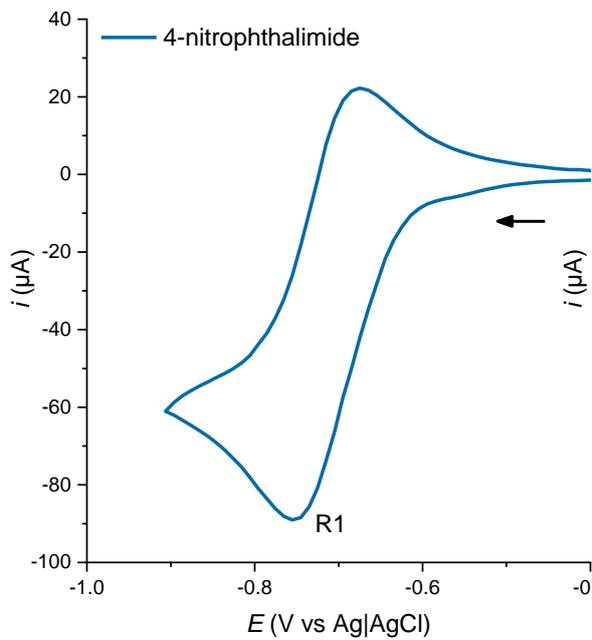
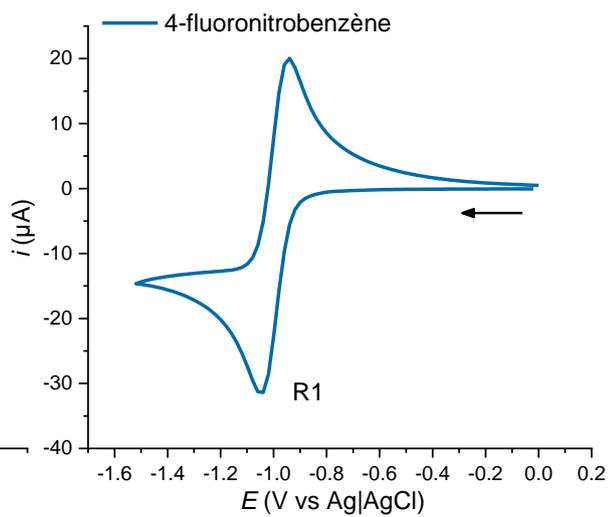
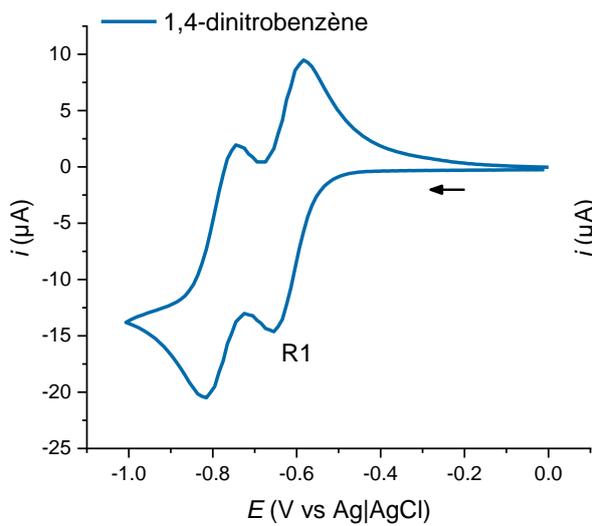
Scans : 128, $d_1 = 2,0$ s.

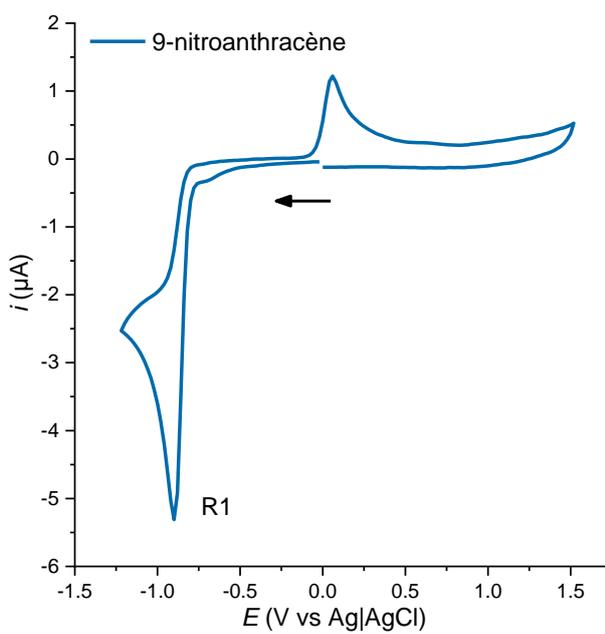
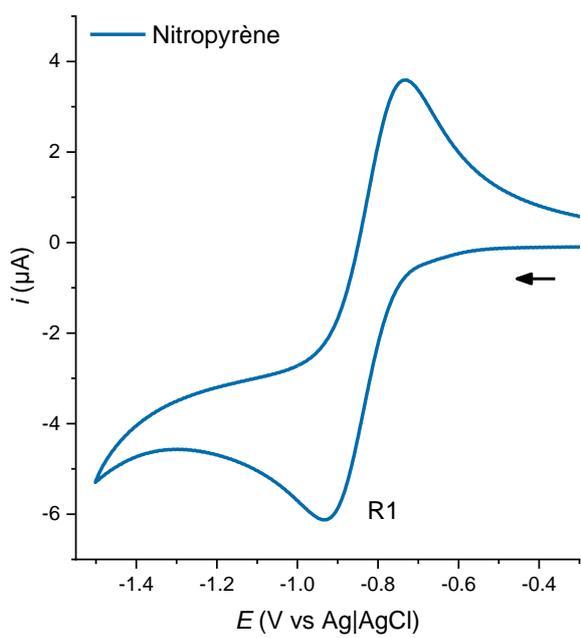
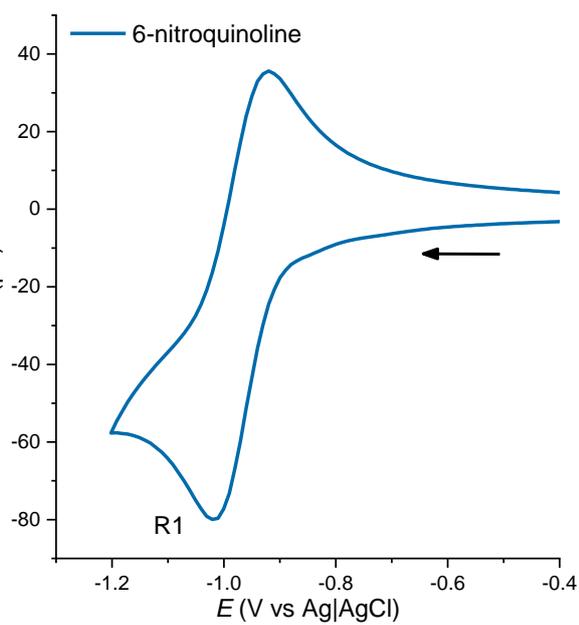
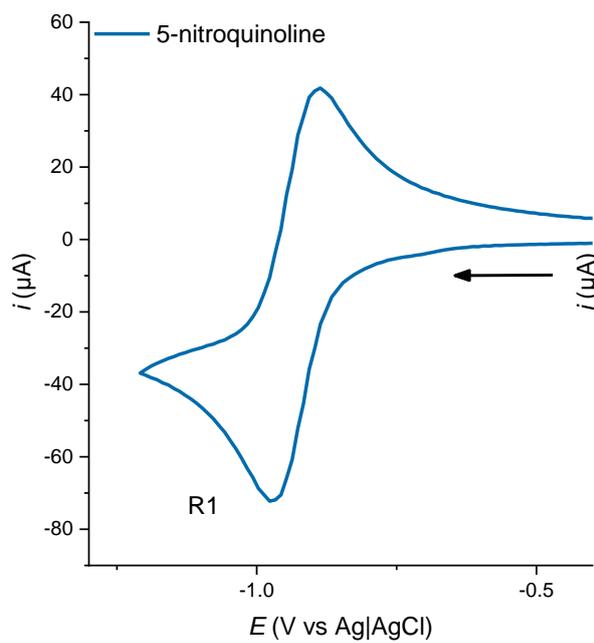


3. Voltamogrammes des dérivés nitroarènes

Nom	Structure	$E_{pic} (R1)$ (V vs Ag AgCl) ^(a)
1,4-dinitrobenzène		-0,65 ^(b)
4-nitroptlialimide		-0,76
4-nitropyridine <i>N</i> -oxyde		-0,79 ^(c)
Nitroanthracène		-0,90
Nitropyrène		-0,93 ^(d)
5-nitroquinoline		-0,97
6-nitroquinoline		-1,0
Para-fluoroNitrobenzène		-1,0 ^(b)

(a) Solvant : ACN, nBu_4NBF_4 0,1 mol.L⁻¹, [nitroarène] = 2 mmol.L⁻¹. $E_{travail}$ carbone vitreux ($\varnothing = 3$ mm), C.E. platine, $v_{balayage} = 0,2$ V.s⁻¹. (b) $E_{travail}$: carbone vitreux ($\varnothing = 1$ mm). (c) Concentration non connue. (d) $v_{balayage} = 0,1$ V.s⁻¹, $E_{travail}$: carbone vitreux ($\varnothing = 1$ mm).







RÉSUMÉ

Cette thèse porte sur l'étude mécanistique de deux réactions catalysées par des complexes de palladium.

La première étude concerne une amination de Buchwald-Hartwig réalisée dans un solvant protique polaire. Elle a été menée en combinant différentes techniques analytiques – RMN multi-noyaux, conductimétrie, voltamétrie cyclique et chronoampérométrie – afin d'identifier différents intermédiaires formés au cours de la réaction. Cette étude nous a conduits à l'optimisation des conditions réactionnelles et la compréhension fine du processus catalytique a permis de simplifier le système et d'étendre le champ d'application de la réaction.

MOTS CLÉS

Étude mécanistique – Électrochimie - Réaction palladocatalysée – Amination de Buchwald-Hartwig – Couplage de Suzuki-Miyaura - Nitroarènes

ABSTRACT

In this thesis, two mechanistic studies of palladium-catalyzed reactions are presented.

The first study focuses on the Buchwald-Hartwig amination conducted in a polar protic solvent. It was performed by combining different analytical techniques – multi-nucleus NMR, conductometry, cyclic voltammetry and chronoamperometry – in order to identify several intermediates formed during the course of the reaction. This study led us to the optimization of the reaction conditions and a detailed understanding of the catalytic process enable the simplification of the system and to extend the scope of the reaction.

The second study concerns the Suzuki-Miyaura coupling of nitroarenes developed on PDI-NO₂ with Pd(PPh₃)₄ under mild conditions, in contradiction with what is generally proposed for nitroarenes. We present here a preliminary study performed in order to understand the specificity of nitroperylene-diimides and if possible, to extend this catalytic system to other molecules than PDI-NO₂.

KEYWORDS

Mechanistic study – Electrochemistry - Palladium-catalyzed reaction – Buchwald-Hartwig amination – Suzuki-Miyaura coupling - Nitroarenes