UNIVERSITE PARIS XII – VAL-DE-MARNE

N°	attr	ibu	é p	ar l	a bi	bli	oth	èqu	e :	
1										

THESE

pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XII

Discipline : CHIMIE

Présentée et soutenue publiquement par

Igor KAZMIERSKI

Le 17 septembre 2004

<u>Titre</u>

ACTIVATION D'HALOGENURES OU DE PSEUDO-HALOGENURES AROMATIQUES ET FORMATION DE LIAISONS CARBONE-CARBONE PAR CATALYSE AU COBALT

Synthèse et réactivité d'organozinciques aromatiques Synthèse de biaryles dissymétriques

Jury

Rapporteur Rapporteur Directeur de Thèse

Mme C. AUBERT *M.* J. D. BOURZAT *Mme* C. GOSMINI *M.* P. KNOCHEL *M.* J. F. NORMANT *M.* J. F. NORMANT *M.* J. M. PARIS *M.* J. PERICHON *M.* J. N. VERPEAUX *M.* J. VILLIERAS Mamusi, Tatusiowi, Muszkowi i całej mojej rodzinie.

A Pascaline, tendrement.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire d'Electrochimie, Catalyse et Synthèse Organique (CNRS de Thiais), dont je remercie le directeur, Monsieur le Professeur J.-Y. Nédélec, pour son accueil.

Le financement de ce doctorat a été assuré par la société Rhodia. Je tiens ici à exprimer ma reconnaissance à MM. F. Metz, J. M. Paris, J. Otton, L. Saint-Jalmes et Y. Vastra pour la confiance qu'ils m'ont accordée et leur intérêt pour mon travail. Je remercie également M. G. Mignani ainsi que toute son équipe pour l'accueil qui m'a été fait au sein de leur laboratoire.

Je remercie également très sincèrement M. le Professeur J. Périchon, qui m'accueilli au sein de son équipe, pour son enthousiasme et ses conseils, ainsi que pour nos discussions toujours intéressantes autour de cette chimie.

Mes plus chaleureux remerciements vont à C. Gosmini, Chargée de Recherche au CNRS, qui a dirigé cette thèse, pour sa compétence, sa disponibilité, son aide et son soutien constants, ainsi que sa bonne humeur et son regard toujours juste sur ce travail.

Je remercie Mme C. Aubert, Directeur de Recherche au CNRS, ainsi que M. J. D. Bourzat, d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie également MM. les Professeurs P. Knochel, J. Normant et J.N. Verpeaux, ainsi que M. J. Villérias, Directeur de Recherche au CNRS, et M. J. M. Paris, Directeur de Recherches chez Rhodia, pour avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Enfin, je tiens à remercier l'ensemble des personnels du Groupement des Laboratoires de Vitry-Thiais que j'ai eu l'occasion de côtoyer au cours de ces trois années, et tout particulièrement les membres de l'équipe « Nouveaux procédés d'activation et de synthèse » : Barbara, Eric, Olivier (qui ont aimablement pris sur leur temps pour relir ce manuscrit), les deux Muriel, Hyacinthe, Paulo, Sylvaine, les stagiaires Mylène et Nicolas, ainsi que Pascal et Annie.

Titre

ACTIVATION D'HALOGENURES OU DE PSEUDO-HALOGENURES AROMATIQUES ET FORMATION DE LIAISONS CARBONE-CARBONE PAR CATALYSE AU COBALT

Synthèse et réactivité d'organozinciques aromatiques Synthèse de biaryles dissymétriques

Résumé

La catalyse par un complexe de cobalt(I), généré *in situ* par réduction chimique de cobalt(II), est abordée dans ce manuscrit sous deux aspects.

La synthèse d'organozinciques aromatiques fonctionnalisés, premièrement, fait l'objet d'une étude destinée à comprendre et maîtriser les processus développés au laboratoire. Ce travail permet d'accéder efficacement, dans des conditions optimisées et compatibles avec de nombreuses fonctionnalités sensibles, à des organozinciques issus de bromoarènes, mais également de chloroarènes et de dérivés de phénol, moins réactifs.

Dans un second temps, ces intermédiaires sont engagés dans des réactions originales de formation de liaison carbone-carbone par catalyse au cobalt, pour la synthèse de molécules telles que des cétones aromatiques fonctionnalisées. Une extension à des méthodes n'employant pas les organozinciques est envisagée, en particulier pour la synthèse de biaryles dissymétriques.

Mots-clé : catalyse – cobalt – activation – réactivité – acétonitrile – organozinciques – réactions de couplage – cétones aromatiques - biaryles dissymétriques.

Adresse du laboratoire

Laboratoire d'Electrochimie, Catalyse et Synthèse Organique (LECSO) – UMR 7582 Groupe des Laboratoires de Vitry-Thiais 2-8, rue Henri Dunant 94320 THIAIS

Title

ACTIVATION OF AROMATIC HALIDES OR PSEUDO-HALIDES AND CARBON-CARBON BOND FORMATION BY COBALT CATALYSIS

Synthesis and reactivity of functionalized organozinc reagents Synthesis of unsymmetrical biaryls

Summary

Two features of the catalysis by cobalt(I) complexes, *in situ* chemically generated from cobalt(II), are discussed in the present work.

Firstly, a study of the synthesis of functionalized aromatic organozinc reagents has been undertaken in order to comprehend processes that were developped in the laboratory. This allowed the efficient synthesis of organozinc reagents under mild and optimized conditions, starting from aromatic bromides, as well as from the poorly reactive chlorides and phenol derivatives.

Secondly, these organometallics were used in previously unreported cobalt-catalyzed carbon-carbon bond forming reactions, to obtain compounds such as functionalized phenones. The methodology could be extended to reactions that did not require the preparation of organozinc compounds, especially in the case of the synthesis of unsymmetrical biaryls.

Keywords : catalysis – cobalt – activation – reactivity – acetonitrile – organozinc reagents – cross-coupling reactions – aromatic ketones – unsymmetrical biaryls.

Laboratory address

Laboratoire d'Electrochimie, Catalyse et Synthèse Organique (LECSO) – UMR 7582 Groupe des Laboratoires de Vitry-Thiais 2-8, rue Henri Dunant THIAIS – 94320, FRANCE

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac: acétyl acac : acétylacétonate Ar : noyau aromatique fonctionnalisé Atr : agent de transfert rédox **bpy**: 2,2'-bipyridine Bu: butyl cat. : catalyseur, catalytique cod : cyclooctadiène Cp: cyclopentadiényl CPG : chromatographie en phase gazeuse DMAC : N,N-diméthylacétamide **DMF** : *N*,*N*-diméthylformamide **dppe**: bis(1,2-diphénylphosphino)éthane **dppf**: bis(1,1'-diphénylphosphino)ferrocène **éq.**: équivalent(s) Et: éthyl **GF** : groupe fonctionnel L: ligand M : métal ou complexe métallique Me: méthyl Ms: méthanesulfonyl (mésyl) NMP : *N*-méthylpyrrolidone Ph: noyau aromatique non fonctionnalisé **Pr**: propyl **py**: pyridine **R** : chaîne carbonée (souvent aliphatique) réd. : agent réducteur **salen :** *N*,*N*'-éthylènebis(salicylidèneiminate) t.a. : température ambiante Tf: trifluorométhanesulfonyl (triflyl) TFA : acide trifluoroacétique TFAc: trifluoroacétyl **THF**: tétrahydrofuranne **Ts**: toluènesulfonyl (tosyl) X : halogène ou pseudo-halogène

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	6
Introduction	10
Partie I. Rappels bibliographiques : activation d'halogénures aromatiques sous	forme
d'organozinciques	13
Introduction	14
A. Généralités et définitions	15
B. Synthèse d'organozinciques aromatiques	
Conclusion	27
Partie II. Synthèse d'organozinciques aromatiques par catalyse au cobalt	
Chapitre I. Synthèse d'organozinciques à partir de dérivés bromés	29
Introduction	
A. Origine des sous-produits de la réaction	
B. Etape de pré-conditionnement	
C. Influence du solvant utilisé	
D. Mise au point de conditions de synthèse optimisées	
Conclusion sur l'étude de la formation des organozinciques à partir des ArBr	
Chapitre II. Synthèse d'organozinciques aromatiques a partir de substrats peu réactifs	49
Introduction	
A. Etude des paramètres et mise au point de conditions opératoires	51
B. Généralisation à d'autres substrats	57
Conclusion sur la synthèse d'organozinciques aromatiques à partir de substrats peu ré	actifs 63
Partie III. Réactions de formation de liaisons carbone-carbone par catalyse au	cobalt 64
Introduction	65
Chapitre I. Réaction des organozinciques aromatiques préparés par catalyse au cobalt à	partir des
dérivés bromés	67
Introduction	67
A. Réactions avec les anhydrides d'acide	68
B. Autres réactions des ArZnBr	
Conclusion sur le couplage des ArZnBr	
Chapitre II. Réactions de couplage des organozinciques aromatiques préparés par cataly	se au
cobalt à partir de dérivés peu réactifs	86

Introduction	
A. Couplages avec des dérivés d'acide carboxylique	
B. Réaction avec les dérivés allyliques	
Conclusion sur les couplages des organozinciques issus de dérivés peu réactifs	
Chapitre III. Synthèse de biaryles dissymétriques via une catalyse par le cobalt	92
Introduction	
A. Rappels bibliographiques : synthèse de biaryles dissymétriques	
B. Couplage entre un organozincique préparé par catalyse au cobalt et un ArX97	
C. Couplage croisé en une seule étape de deux halogénures aromatiques	
Conclusion sur les couplages biaryliques dissymétriques	
Conclusion & Perspectives	. 111
Partie expérimentale	. 114
A. Généralités	
B. Modes opératoires types et caractérisation des produits117	
C. Manipulations et analyses diverses	
Index des Références bibliographiques	. 152

Table des matières des Annexes

Introduction aux Annexes	2
Annexe 1 : Compléments bibliographiques	
Chapitre I. Activation d'halogénures aromatiques par inversion de polarité	4
A. Réduction des halogénures aromatiques : éléments de réactivité	4
B. Méthodes concertées	8
C. Méthodes séquencées : formation de «carbanions» organométalliques stables	14
Conclusion	19
Chapitre II. Catalyse par des complexes du cobalt	21
A. Cobalt, électrochimie et liaison carbone-halogène	
B. Cobalt et réactions de cyclisation	24
C. Cobalt et organométalliques	29
Conclusion	

Annexe 2 : Analyse par RMN d'un organozincique préparé par catalyse au coba	lt 33
Introduction	
A. Etude de mélanges réactionnels par RMN du fluor-19 : position du problème	
B. Brefs rappels bibliographiques	
C. RMN du fluor-19 de l'organozincique du bromopentafluorobenzène	
Conclusion	
Annexe 3 : Hypothèses mécanistiques complémentaires	
A. Hypothèses mécanistiques pour la formation de ArAr pendant la synthèse de ArZnl	3r 44

B. Hypothèses mécanistiques pour le couplage entre ArZnBr et (RCO)₂O......46

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'étude de la catalyse par des complexes simples du cobalt constitue l'une des spécificités de l'équipe animée par le Professeur J. Périchon au sein du Laboratoire d'Electrochimie, Catalyse et Synthèse Organique. Initialement couplée à l'électrochimie, l'utilisation de ce métal a pu être étendue à des procédés entièrement chimiques, c'est-à-dire ne requérant pas le passage d'un courant, grâce aux travaux de C. Gosmini et de ses doctorants, P. Gomes et H. Fillon.

La base de la plupart des réactions développées est la formation *in situ* d'un complexe de degré d'oxydation +I du cobalt par la mise en contact dans un solvant azoté — acétonitrile ou N,N-diméthylformamide éventuellement additionnés de pyridine — d'un métal réducteur, souvent de la poudre de zinc, et d'un sel de cobalt(II), généralement CoBr₂. Le cobalt(I) ainsi obtenu est capable de réagir avec, entre autres, des liaisons carbone-halogène par addition oxydante. Ce processus constitue la base de nombreux cycles catalytiques et permet la formation de liaisons carbone-carbone dans des conditions douces, compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels.

Parmi les diverses réactions développées, la synthèse d'organozinciques aromatiques à partir de dérivés bromés bénéficie d'un champ d'applications vaste, de par l'alternative crédible et polyvalente qu'elle constitue vis-à-vis de procédures plus classiques. L'intérêt manifesté par la société Rhodia pour cette méthode, matérialisé par une prise de brevet en 2001, est à l'origine du présent travail.

Dans la continuité des résultats obtenus par H. Fillon et en prenant pour point de départ cette réaction de synthèse d'organozinciques, les objectifs qui nous avaient été confiés peuvent être formulés comme suit :

- Compréhension, maîtrise et optimisation des processus réactionnels. Il s'agissait de pouvoir, en complément des résultats obtenus par les électrochimistes de l'équipe, expliquer certains phénomènes liés à la catalyse par le cobalt, comme la formation de sous-produits ou la spécificité des réactions. Le principal moyen mis en œuvre pour ce faire est l'étude de l'effet des divers paramètres expérimentaux, complétée au besoin par d'autres expériences ou analyses. S'il n'est pas toujours possible, à l'aide de cette méthode, de dégager des explications mécanistiques claires, il est en revanche envisageable d'acquérir une bonne connaissance du phénomène étudié. Cette connaissance peut alors être exploitée pour améliorer les conditions opératoires des réactions.

Développement de nouvelles réactions. L'utilisation originale de la catalyse par le cobalt, telle qu'elle est étudiée par l'équipe, entraîne le développement de nouveaux processus, notamment pour ce qui est de l'activation de liaisons carbone-halogène et la formation de liaisons carbone-carbone. Une partie de notre travail a été dédiée à l'étude de telles réactions, soit en nous inspirant du patrimoine électrochimique du laboratoire, soit en ouvrant de nouvelles voies de synthèse.

Les halogénures aromatiques, du fait de leur intérêt en synthèse organique, sont l'objet de la totalité des recherches présentées dans ce manuscrit. La **première partie** rappelle quelques élements de bibliographie au sujet de leur activation, et s'attache plus particulièrement à la formation d'organozinciques aromatiques fonctionnalisés à partir de ces composés.

Ces organozinciques forment l'essentiel de la **seconde partie**, qui décrit l'étude des paramètres et l'optimisation des conditions opératoires pour leur synthèse à partir des bromures (**Partie II, Chapitre I**), ainsi que des chlorures et pseudo-halogénures, plus difficiles à activer (**Partie II, Chapitre II**).

L'intérêt principal de la synthèse d'organozinciques est la formation de liaisons carbonecarbone. Ce point — la réactivité des organozinciques formés à l'aide d'une catalyse par le cobalt — est abordé dans la **troisième partie**, en divisant là encore notre travail entre organozinciques obtenus à partir des bromés (**Partie III, Chapitre I**) et chlorés/pseudo-halogénures (**Partie III, Chapitre II**). Pour clore cette partie, la formation de biaryles dissymétriques est décrite non seulement à partir des organozinciques, mais également à l'aide d'une méthode chimique différente, bien que toujours catalysée par le cobalt, et inspirée par l'électrochimie (**Partie III, Chapitre II**).

PARTIE I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES : ACTIVATION D'HALOGENURES AROMATIQUES SOUS FORME D'ORGANOZINCIQUES

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES : ACTIVATION D'HALOGENURES AROMATIQUES SOUS FORME D'ORGANOZINCIQUES

Résumé. L'activation de composés aromatiques halogénés ou pseudo-halogénés ArX sous la forme d'organozinciques ArZnX est envisagée dans le but de former une liaison carbone-carbone dans une réaction consécutive de couplage. Ces organométalliques tolèrent un grand nombre de fonctionnalités à température ambiante, mais leur synthèse est difficile à partir de zinc métallique, et requiert souvent une étape supplémentaire de transmétallation.

Il a été montré au laboratoire qu'il était possible de les synthétiser en une seule étape à partir des ArX, en employant une catalyse par un complexe de bas degré d'oxydation du cobalt généré *in situ* de façon simple, soit par voie électrochimique, soit par voie chimique. La méthode décrite permet d'accéder à des organozinciques aromatiques fonctionnalisés à partir de dérivés bromés ou chlorés.

Introduction

Les cycles aromatiques fonctionnalisés sont des motifs classiques présents dans de nombreuses molécules possédant des applications variées en biologie, en pharmacie¹, ou encore dans le domaine des polymères conducteurs². Les voies d'accès à ces molécules impliquent souvent des organométalliques, dont, en particulier, des organozinciques. Ces derniers tolèrent en effet un large éventail de fonctionnalités. Néanmoins, les difficultés de synthèse des organozinciques aromatiques fonctionnalisés par des groupements sensibles restreignent leur utilisation.

¹ Voir par exemple : (a) E.R. Ottosen, M. D. Sørensen, F. Björkling, T. Skak-Nielsen, M.S. Fjording, H. Aaes, L. Binderup, J. Med. Chem. **2003**, 46, 5651-5662. (b) Y. Urawa, H. Naka, M. Miyazawa, S. Souda, K. Ogura, J. Organomet. Chem. **2002**, 653, 269-278. (c) R. Rossi, A. Carpita, P. Pazzi, L. Mannina, D. Valensin, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11343-11364.

² (a) R.H. Friend, R.W. Gymer, A.B. Holmes, J.H. Burroughs, R.N. Marks, C. Talliani, D.D.C. Bradley, D.A. Dos Santos, J.L. Brédas, M. Löglund, W.R. Salaneck, *Nature* **1999**, *397*, 121-128. (b) A. Kraft, A.C. Grimsdale, A.B. Holmes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 402-428.

Après un bref passage en revue des problèmes posés par la synthèse d'organométalliques aromatiques fonctionnalisés à partir d'halogénures ou de pseudo-halogénures aromatiques, sera donc abordé le cas particulier de la préparation des organozinciques issus de ces substrats.

A. Généralités et définitions³

1. Halogénures et pseudo-halogénures aromatiques

Les substrats dont il sera question au cours de ce travail sont des halogénures et des pseudohalogénures aromatiques, qui seront écrits de la façon suivante :



Dans le schéma ci-avant, X représente un halogène (I, Br, Cl, plus rarement F) ou un pseudohalogène, groupe partant se comportant d'une façon analogue à celle d'un halogène. Les pseudohalogènes considérés seront ceux obtenus par estérification ou sulfonation de la fonction alcool, tels qu'acétate (OCOCH₃ ou OAc), trifluoroacétate (OCOCF₃ ou OTFAc), mésylate (OSO₂CH₃ ou OMs), tosylate (OSO₂C₆H₄CH₃ ou OTs) et triflate (OSO₂CF₃ ou OTf). GF représente un ou plusieurs groupes fonctionnels, situés en une position quelconque du cycle. Les halogénures ou pseudo-halogénures aromatiques seront symbolisés, dans la suite du texte, par ArX.

2. Activation des halogénures et pseudo-halogénures aromatiques

Nous appellerons *activation* d'un halogénure ou d'un pseudo-halogénure aromatique tout procédé permettant la formation d'un *intermédiaire activé*, c'est-à-dire dont le carbone précédemment engagé dans la liaison C-X peut intervenir, plus ou moins spontanément, dans une réaction de *couplage*. Nous nous limiterons, dans la suite de ce travail, à la seule activation des halogénures aromatiques par inversion de polarité du carbone (ou *umpolung*⁴), principalement sous la forme d'un organozincique. L'intermédiaire activé sera alors un composé dans lequel le carbone est au degré d'oxydation formel –I. Un tel carbone nucléophile est accessible à partir des liaisons

³ Pour une discussion plus détaillée, se reporter à l'Annexe 1 page 3.

⁴ D. Seebach, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1979**, 18, 239-258.

C-X, où C est formellement au degré d'oxydation +I, par des processus d'apport d'électrons, c'està-dire, *du point de vue de leur bilan*, des réductions (**Schéma 1**).



Schéma 1. Activation d'un halogénure ou d'un pseudo-halogénure aromatique par umpolung.

Les réactions abordées dans ce travail sont celles qui permettent la création de liaisons carbone-carbone par couplage avec un carbone électrophile. Parmi les réactions les plus usitées, citons le couplage avec un dérivé d'acide carboxylique (par exemple un chlorure d'acide⁵), un halogénure aromatique (couplages biaryliques croisés^{6,7}), une liaison multiple carbone-carbone (réactions de type Mizoroki-Heck⁸ ou Sonogashira⁹) ou une liaison multiple carbone-hétéroatome (additions-1,2 ou -1,4¹⁰).

Ces réactions peuvent être menées de façon *séquencée* — c'est-à-dire en séparant, à l'échelle de l'expérimentateur, les étapes d'activation et de couplage — ou *concertée*, en introduisant au début de l'expérience tous les réactifs (procédure de type Barbier).

L'intérêt premier de l'utilisation d'un halogénure ou d'un pseudo-halogénure en tant que précurseur de l'intermédiaire activé est la spécificité d'une telle transformation, la chaîne carbonée se greffant exclusivement à la place de l'atome ou du groupe d'atomes partant. Plus la méthode d'activation sera efficace et sélective, et moins la position comme la nature des groupements fonctionnels présents sur l'aromatique exerceront d'influence (cinétique, réactions parasites...) sur la réaction.

⁵ R.K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177-4236.

⁶ J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469.

⁷ S.P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263-303.

⁸ (a) I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066. (b) M. Shibasaki, C.D.J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371-7395. (c) R.F. Heck dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, **1991**, Vol. 4, pp. 521-549.

⁹ (a) K. Sonogashira, J. Organomet. Chem. 2002, 653, 46-49. (b) K. Sonogashira dans Comprehensive Organic Synthesis, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, 1991, Vol. 3, pp. 521-549.

¹⁰ (a) D.M. Huryn dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, **1991**, Vol. 1, pp. 49-75. (b) J.A. Kozlowski dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, **1991**, Vol. 4, pp. 169-198.

3. Réduction des halogénures aromatiques : éléments de réactivité

Suivant la voie d'accès envisagée, les mécanismes décrits pour l'activation des halogénures aromatiques peuvent varier. Cependant, la *réactivité* des ArX, prise dans le sens général de facilité/rapidité d'obtention des intermédiaires activés, suit les mêmes tendances quelle que soit la méthode : elle est liée à la force de la liaison carbone-halogène¹¹. Celle-ci est conditionnée par deux facteurs principaux : la nature de X et celle de GF.

La réactivité observée pour un halogénure organique, y compris aromatique, va généralement dans le sens I>Br>Cl>>F, à structure égale^{11,12}. Quant aux pseudo-halogénures auxquels nous nous intéressons (carboxylates et sulfonates aromatiques), des données chiffrées permettent de les classer entre eux de façon relativement homogène. Ainsi, les ordres de réactivité OAc<OTFAc<OTs et OTs~OMs<OTf peuvent être avancés, de même que OTs<Cl<Br¹³.

D'autre part, la force de la liaison carbone aromatique-halogène est liée, dans une certaine mesure, au(x) substituant(s) présent(s) sur le noyau aromatique. Ainsi, un électroattracteur affaiblira la liaison C-X — on parle souvent d'halogénure aromatique « activé ». Un électrodonneur, à l'inverse, renforcera la liaison C-X (halogénure aromatique « désactivé »). Des deux facteurs, la nature de X semble être le plus déterminant dans l'activation des ArX^{14,15,16}.

En outre, le prix des halogénures aromatiques est généralement fonction de leur réactivité : un iodure sera plus cher qu'un bromure, lui même plus cher qu'un chlorure (les fluorures restant un cas à part). Tout le problème de l'activation des halogénures et pseudo-halogénures aromatiques est donc de trouver des méthodes permettant d'affecter sélectivement la liaison C-X la plus forte possible, en préservant une gamme de substituants qui soit la plus large possible et donc, dans les conditions les plus douces possibles. Ce problème est illustré dans la suite dans le cas de la synthèse d'organozinciques aromatiques, qui nous intéresse plus particulièrement.

¹¹ M. Hudlicky dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, **1991**, pp. 895-922.

¹² F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009-4091.

¹³ T. William Bentley dans *The Chemistry of Functional Groups : the Chemistry of Sulfonic Acids, Esters and their Derivatives*, édité par S. Patai et Z. Rappoport. . John Wiley and Sons : New York, **1991**, pp 671-696.

¹⁴ T. Imamoto dans *Comprehensive Organic Synthesis*, édité par B. M. Trost et I. Fleming. Pergamon Press : Oxford, **1991**, Vol 8., pp. 793-809.

¹⁵ C. Galli, T. Pau, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2893-2904.

¹⁶ J. Chen, W.J.G.M. Peijnenburg, X. Quan, Y. Zhao, D. Xue, F. Yang, *Chemosphere* **1998**, *37*, 1169-1186.

B. Synthèse d'organozinciques aromatiques

1. Généralités

Les organozinciques ont été découverts par Frankland il y a plus de cent cinquante ans¹⁷. Ils possèdent une liaison carbone-métal polarisée $\delta^--\delta^+$ du fait des électronégativités respectives du carbone ($\chi = 2,5$ au sens de Pauling¹⁸) et du zinc ($\chi = 1,6^{18}$). Cependant, le caractère covalent de la liaison carbone-zinc (20% de caractère ionique¹⁸) rend ces dérivés relativement inertes chimiquement, par rapport aux organomagnésiens ou aux organolithiens (respectivement 32 et 45% de caractère ionique).

Néanmoins, leur faible réactivité implique également la préservation de nombreuses fonctionnalités (carbonyles, nitriles...) à température ambiante^{19,20}. En outre, les organozinciques peuvent effectuer des transmétallations avec des complexes de métaux de transition (cuivre^{19,20,21,22}, palladium^{19,20,23,24}, nickel^{19,20,23}). Ceci a permis la découverte de réactions de couplage catalytiques qui sont couramment utilisées en synthèse totale²⁵.

Si, en série aliphatique activée (benzyliques, allyliques), il est possible de synthétiser des organozinciques fonctionnalisés par insertion directe de zinc dans la liaison carbone-brome, voire chlore²⁰, il est plus difficile d'activer des halogénures aromatiques. Les différentes méthodes de synthèse chimiques ou électrochimiques existantes pour les organozinciques aromatiques seront successivement abordées et comparées du point de vue de leur simplicité de mise en œuvre ainsi que de leur tolérance vis-à-vis de groupements fonctionnels sensibles.

¹⁷ E. Frankland, *Liebigs Ann.* **1849**, *71*, 171-213.

¹⁸ L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd Edition, , Cornell University Press, **1960**, pp 64-107.

¹⁹ A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 4414-4435.

²⁰ (a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188. (b) P. Knochel, J. J. Almena Prea, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275-8319.

²¹ P. Wipf, Synthesis **1993**, 537-557.

 ²² (a) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, J. Org. Chem. 1988, 53, 2390-2392. (b) C. Jubert, P. Knochel, J. Org. Chem. 1992, 57, 5425-5431.
 ²³ (a) E. I. Negishi, A. O. King, N. Okukado, J. Org. Chem. 1977, 42, 1821-1823. (b) E. I. Negishi, Acc. Chem. Res.

 ²³ (a) E. I. Negishi, A. O. King, N. Okukado, J. Org. Chem. 1977, 42, 1821-1823. (b) E. I. Negishi, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 340-348.

²⁴ (a) E. I. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, A. T. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181-5184. (b) R. A. Grey, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2288-2289.

²⁵ (a) C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 15512-1520. (b) B.C.G. Söderberg, Coord. Chem. Rev. **2003**, 241, 147-247. (c) K. Afarinkia, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1999**, 2025-2046.

2. Synthèse par insertion directe de zinc métal

Contrairement au magnésium, le zinc, sous forme de copeaux ou de poudre, ne s'insère pas par addition oxydante dans la liaison carbone aromatique-brome, que ce soit de façon spontanée ou après une activation classique (cristaux d'iode, acide, chlorotriméthylsilane, dibromoéthane)²⁰. Il est nécessaire d'avoir recours à des dérivés iodés, plus réactifs mais plus onéreux. La réaction peut alors s'effectuer à 30-50°C à condition de travailler dans un solvant polaire²⁶ tel que le *N*,*N*-diméthylformamide, la *N*-méthylpyrrolidone, ou la tétraméthylurée, et d'activer la poudre de zinc par les ultrasons^{26a,b,c} ou le dibromoéthane^{26d}. Ces réactions sont également décrites au reflux de solvants éthérés tels que tétrahydrofuranne, diglyme ou triglyme²⁷. Ces différentes méthodes sont présentées sur le **Schéma 2** ci-après.



Schéma 2. Insertion directe de zinc dans la liaison carbone-iode (réf. 26 et 27).

D'autre part, une méthode récente emploie non plus le zinc métallique, mais un dialkyzincique, pour synthétiser un diorganozincique aromatique (Ar_2Zn) à partir du dérivé iodé correspondant, par échange halogène-métal²⁸.



Schéma 3. Synthèse de diorganozinciques aromatiques par échange halogène-métal (réf. 28).

Toutes ces méthodes tolèrent des groupements fonctionnels variés tels que les esters, les nitriles, les halogènes, les éthers et les alkyles.

²⁶ (a) K. Takagi, *Chem. Lett.* 1993, 469-472. (b) K. Takagi, Y. Shimoishi, K. Sasaki, *Chem. Lett.* 1994, 2055-2058. (c) I. Mutule, E. Suna, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3909-3912. (d) T. N. Majid, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 4413-4416.

²⁷ R. Ikegami, A. Koresawa, T. Shibata, K. Takagi, J. Org. Chem. 2003, 68, 2195-2199.

²⁸ F.F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1017-1021.

Leur principal défaut, l'utilisation d'aromatiques iodés, peut être contourné en préparant un zinc dit « actif » par réduction de chlorure de zinc(II) à l'aide de naphtalène/lithium, dans le THF, à $25^{\circ}C^{29}$ (Schéma 4).



Schéma 4. Le zinc actif de Rieke (réf. 29).

La « boue » de zinc obtenue par cette méthode est alors suffisamment réactive pour s'insérer dans les liaisons carbone-brome, et ce toujours en préservant les fonctionnalités présentes sur l'aromatique. Divers composés hétéroaromatiques tels que, par exemple, des halogénures de thiophénylzinc peuvent également être obtenus par cette voie — notons que, dans le cas du noyau thiophène halogéné en position 3, la réaction ne peut se faire qu'à partir du dérivé iodé^{29a}. Cependant, la réduction de ZnCl₂ et le stockage de la boue de zinc actif sont des techniques requérant une bonne maîtrise des conditions opératoires. Pour ces raisons, l'utilisation de zinc actif reste difficile, bien que ce composé puisse être commercialisé³⁰.

3. Transmétallation stoechiométrique d'un organométallique

Il est possible de s'affranchir de l'activation du zinc métallique en effectuant une réaction de transmétallation entre un composé organométallique aromatique et un sel de zinc(II) (**Schéma 5**).



Schéma 5. Synthèse d'organozinciques par transmétallation.

 ²⁹ (a) R.D. Rieke, Aldrichimica Acta 2000, 33, 52-60. (b) R.D. Rieke, M.V. Hanson, *Tetrahedron* 1997, 53, 1925-1956.
 (c) S.-H. Kim, M.V. Hanson, R.D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 2197-2200. (d) L. Zhu, R.M. Wehmeyer, R.D. Rieke, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1445-1453. (e) R.D. Rieke, S.J. Uhm, P.M. Hudnall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 269-270. (f) R. D. Rieke, P. M. Hudnall, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 7178-7179.

³⁰ R. D. Rieke, US Patent n°5964919, **1995**.

Cette méthode ne présente d'intérêt que lorsque le composé organométallique est plus facile à obtenir qu'un organozincique, et qu'il est suffisamment réactif pour transmétaller avec le sel de zinc(II). Pour ces raisons, seuls les organomagnésiens et les organolithiens sont généralement employés dans ce type de réaction^{20,31}. L'utilisation de ces composés, particulièrement réactifs, est cependant rarement compatible avec la présence de groupements fonctionnels à température ambiante. Pour s'affranchir de ce problème, il est possible de préparer et d'utiliser efficacement les précurseurs organométalliques à basse température par échange halogène-métal.

Ainsi, les organomagnésiens sont obtenus à partir de magnésium métallique dans un solvant éthéré³², suivant la procédure bien connue en chimie organique, ou par échange halogène-métal à l'aide d'un organométallique préformé (généralement du bromure d'isopropylmagnésium)^{19,33} (**Schéma 6**).



Schéma 6. Synthèse d'organozinciques aromatiques à partir des organomagnésiens (réf. 32,33).

Les organomagnésiens sont susceptibles de réagir avec de nombreuses fonctions à température ambiante, dont la plupart des carbones électrophiles connus. C'est la raison pour laquelle il est difficile de préparer un organomagnésien aromatique fonctionnalisé par des groupements sensibles suivant les méthodes classiques de préparation. L'utilisation de l'échange halogène-métal à basse température, à l'inverse, permet de limiter la réactivité de l'espèce active formée et, ainsi, d'accéder efficacement à une palette plus intéressante de dérivés aromatiques.

³¹ C.E. Tucker, T.N. Majid, P. Knochel, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 3983-3985.

³² C.L. Raston, G. Salem dans *The Chemistry of Functional Groups : the Metal-Carbon Bond*, , édité par F. R. Hartley. John Wiley and Sons : New York, **1987**, Vol. 4, pp 159-306.

³³ (a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F.F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 4302-4320. (b) A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, Synthesis 2002, 565-569. (c) G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, Synlett 2001, 477-480. (d) M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, Tetrahedron Lett. 1999, 40, 7449-7453. (e) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 1701-1703.

Les organolithiens aromatiques, plus réactifs que les organomagnésiens³⁴, peuvent être préparés suivant des voies similaires^{19,35,36}. L'échange halogène-métal s'effectue ici à l'aide du *n*-butyllithium, à des températures globalement inférieures à celles utilisées pour synthétiser des organomagnésiens³⁷ (**Schéma 7**).



Schéma 7. Synthèse d'organolithiens aromatiques fonctionnalisés (réf. 37).

4. Transmétallation catalytique

Les méthodes d'accès aux organozinciques aromatiques fonctionnalisés présentées ci-avant ont toutes deux leurs inconvénients. L'insertion directe de zinc peut s'effectuer à température ambiante, mais nécessite alors soit des dérivés iodés d'un coût élevé, soit un zinc activé dont la préparation comme le stockage sont sensibles aux conditions opératoires. La transmétallation d'un organométallique réactif requiert quant à elle deux étapes de synthèse ainsi que l'utilisation de basses, voire très basses températures afin de préserver les fonctionnalités. Pour ces raisons, la recherche d'une méthode en une seule étape, employant des aromatiques bromés ou chlorés fonctionnalisés à température ambiante, se révèle particulièrement pertinente.

Dans ce cadre, le principe de la *transmétallation catalytique* est d'effectuer une réaction de transmétallation à l'aide non plus d'un organométallique stable, mais d'une espèce transitoire impliquée dans un cycle catalytique. Idéalement, cette espèce, « ArM », doit être obtenue facilement à partir de ArX et ne pas réagir dans les conditions de la réaction avec d'éventuelles fonctionnalités sensibles. La réaction de transmétallation doit permettre de clore le cycle catalytique.

³⁴ C. Lambert, P. von Ragué Schleyer, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 1129-1140.

³⁵ I. Klement, M. Röttlander, C.E. Tucker, T.N. Majid, P. Knochel, *Tetrahedron* 1996, 52, 7201-7220.

³⁶ D.J. Ramon, M. Yus, Eur. J. Org. Chem. 2000, 225-237.

³⁷ (a) W.E. Parham, C.K. Badsher, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 300-305. (b) W.E. Parham, R. M. Piccirili, J. Org. Chem. 1977, 42, 257-260. (c) W.E. Parham, L.D. Jones, J. Org. Chem. 1976, 41, 2704-2706. (d) W.E. Parham, L.D. Jones, J. Org. Chem. 1976, 41, 1187-1191. (e) W.E. Parham, L.D. Jones, Y. Sayed, J. Org. Chem. 1975, 40, 2394-2399.

Or, des complexes de métaux de transition de bas degré d'oxydation, tels que le nickel(0) et le cobalt(I), peuvent réagir sélectivement avec une liaison carbone-halogène par addition oxydante³⁸. Le ArM obtenu, en réagissant avec Zn^{2+} , produit des ions métalliques de degré d'oxydation plus élevé (par exemple Ni^{II}). La réduction chimique ou électrochimique de ces ions permet de fermer le cycle catalytique. Le principe de cette réaction est résumé sur le **Schéma 8** ci-après^{39,40,41}.



Schéma 8. Cycle catalytique de principe pour la réaction de transmétallation catalytique (réf. 39, 40, 41).

Si l'agent réducteur est le zinc métal ou le passage du courant par une anode consommable de zinc, il produit par oxydation les sels de zinc nécessaires à la transmétallation, rendant le système auto-suffisant. Suivant le degré d'oxydation du métal dans le complexe réduit $[M_t^{II-n}]$, une étape de réduction supplémentaire sera éventuellement nécessaire afin de pouvoir, en fin de réaction, régénérer le catalyseur sous forme d'une espèce de degré d'oxydation +II.

C'est ce type de réaction qui a été envisagé et mis au point au laboratoire, tout d'abord, il y a une quinzaine d'années, par voie électrochimique⁴⁰, puis, plus récemment, par voie chimique^{42,43}.

³⁸ Voir également à ce sujet : **Chapitre II** de l'**Annexe 1**, page A-21.

³⁹ O. Buriez, C. Cannes, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, J. Electroanal. Chem. 2000, 495, 57-61.

 ⁴⁰ (a) S. Sibille, V. Ratovelomanana, J. Périchon, J. Chem. Soc., Chem Commun. 1992, 283-284. (b) S. Sibille, V. Ratovelomanana, J. Y. Nédélec, J. Périchon, Synlett 1993, 425-426.

⁴¹ S. Seka, O. Buriez, J.Y. Nedelec, J. Périchon, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2534-2538.

⁴² (a) H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867-3870. (b) H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, Brevet n°01/08880, France, **2001**.

⁴³ H. Fillon, *Thèse de l'Université Paris XII-Val de Marne* 2000-2003.

a. Voie électrochimique

L'utilisation de l'électrochimie combinée à une catalyse à l'aide de complexes de métaux de transition⁴⁴ permet d'élever (de rendre moins négatif) le potentiel de travail et, ainsi, d'avoir accès à des composés dans des conditions plus douces que dans le cas des méthodes directes équivalentes. Ceci permet d'introduire sur les substrats de départ diverses fonctionnalités. Sur ce principe, les premières réactions de synthèse d'organozinciques aromatiques fonctionnalisés par catalyse au nickel ont été décrites en 1992 par J. Périchon et S. Sibille⁴⁰ (**Schéma 9**).



Schéma 9. Synthèse électrochimique d'organozinciques aromatiques par catalyse au nickel (réf. 40).

La méthode emploie une anode consommable de zinc et se déroule dans le DMF, à température ambiante. Le catalyseur employé est Ni^{II}(2,2'-bipyridine)₃(BF₄)₂ en présence d'un excès de bpy, ce qui fixe le potentiel de travail à environ -1,2V/ECS, correspondant à la réduction de Ni^{II} en Ni(0). Ce potentiel relativement élevé (conditions *peu réductrices*) permet de travailler avec de nombreux groupements fonctionnels, tels que cétones, esters, trifluorométhyl ou encore nitrile. De plus, le nickel(0) formé est suffisamment réactif pour s'insérer dans les liaisons carbone-chlore, ce qui présente un net avantage en termes de coût. Cette méthode a pu être améliorée par la suite en remplaçant l'anode de zinc par une anode de magnésium⁴⁵. Dans ce cas, il se forme non plus des sels de zinc(II), mais des sels de magnésium(II). Il est donc nécessaire d'ajouter ZnCl₂ en quantité stoechiométrique dans le milieu afin d'aboutir à l'organozincique. Certains hétéroaromatiques peu réactifs, tels que le 3-bromothiophène⁴⁶, ont pu être convertis en l'organozincique correspondant par cette méthode, en utilisant NiBr₂(bpy) en tant que catalyseur. Néanmoins, l'utilisation du DMF, solvant polaire, difficile à éliminer, ainsi que du nickel, métal auquel la législation actuelle est défavorable, ont conduit à la mise au point d'une méthode employant, cette fois, un sel de cobalt, CoCl₂, en tant que catalyseur⁴⁷ (Schéma 10).

⁴⁴ J.Y. Nédélec, J. Périchon, M. Troupel dans *Topics in Current Chemistry*, édité par . Springer-Verlag : Berlin, **1997**, *185*, 141-171.

⁴⁵ C. Gosmini, S. Lasry, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1289-1298.

⁴⁶ C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1941-1942.

⁴⁷ (a) C. Gosmini, Y. Rollin, J. Périchon, Brevet n°99/08480, **1999**. (b) C. Gosmini, Y. Rollin, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6024-6026. (c) E. Le Gall, C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1923-1927. (d) H. Fillon, C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3843-3846.



X = CI, Br, I GF = COR, CO_2R , CF_3 , CN, OR, NR_2 , RSO_2 , F

Schéma 10. Synthèse électrochimique d'organozinciques aromatiques par catalyse à l'aide de CoCl₂ (réf. 47).

La réaction peut être effectuée dans le DMF, mais également dans l'acétonitrile, solvant plus avantageux, en présence de pyridine qui permet de ralentir la dismutation du cobalt(I). En effet, dans ce type de conditions, la réaction de dismutation du cobalt(I), qui aboutit à du cobalt métal et du cobalt(II), peut entrer en compétition avec l'addition oxydante³⁹ (**Schéma 79**).



Addition oxydante

Schéma 11. Compétition entre la dismutation et l'addition oxydante du cobalt(I) (réf. 39).

La réaction de synthèse d'organozinciques du **Schéma 10** se déroule toujours à température ambiante, permet la formation des organozinciques à partir des dérivés iodés, bromés ou chlorés, et tolère de façon similaire au cas précédent une large gamme de groupements fonctionnels du fait d'un potentiel de travail suffisamment élevé (-1,2 à -1,4 V/ECS). La présence de pyridine se révèle néanmoins gênante dans certaines réactions de couplage, notamment avec des électrophiles tels que les chlorures d'acide. Des travaux ultérieurs ont montré que la synthèse des organozinciques aromatiques pouvait s'effectuer par catalyse au cobalt sans pyridine, dans l'acétonitrile seul, mais que dans ce cas, seuls les dérivés bromés ou iodés étaient susceptibles de réagir. Introduire ZnBr₂ en quantité stoechiométrique était cependant nécessaire⁴⁸ (**Schéma 12**).



Schéma 12. Synthèse électrochimique d'organozinciques aromatiques sans pyridine (réf. 48).

⁴⁸ H. Fillon, E. Le Gall, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5941-5944.

Cette méthode présente les mêmes caractéristiques que les autres réactions en termes de compatibilité avec les groupements fonctionnels, et permet en outre le couplage des organozinciques obtenus avec les chlorures d'acide.

b. Voie chimique

Les méthodes électrochimiques décrites ci-avant permettent donc de réaliser, à température ambiante, la conversion de bromures ou iodures, mais également de chlorures aromatiques porteurs de fonctionnalités diverses, en organozinciques. Elles souffrent néanmoins de deux défauts inhérents à l'électrosynthèse : la réticence des chimistes organiciens de synthèse à utiliser l'électrochimie et la difficulté de transposition de ces réactions à grande échelle.

Partant de l'observation que du zinc électrolytique, c'est-à-dire formé par réduction électrochimique de Zn^{2+} , pouvait servir à former l'organozincique dans les conditions décrites sur le **Schéma 12**, en l'absence de tout courant, l'équipe a alors imaginé une méthode entièrement chimique de synthèse de ces composés^{42,43}. Cette réaction n'emploie plus l'électricité mais un excès de zinc métallique sous forme de poudre (ou plus exactement de poussière, *dust*) décapée par une quantité catalytique d'un acide qui est généralement CF₃CO₂H (**Schéma 13**).



Schéma 13. Synthèse chimique d'organozinciques aromatiques à partir des dérivés bromés (réf. 42, 43).

La simplicité de mise en œuvre de cette réaction, ainsi que sa polyvalence pour ce qui est des groupements fonctionnels, en font une alternative intéressante aussi bien aux méthodes d'insertion directe, puisqu'il est possible de travailler avec des dérivés bromés à partir de zinc commercial, qu'aux réactions de transmétallation puisque la réaction se déroule à température ambiante.

Les dérivés chlorés, quant à eux, peuvent être convertis depuis peu en organozinciques en suivant une méthode similaire, toujours à l'aide de zinc en poudre, mais en revenant cette fois à un mélange de solvants acétonitrile/pyridine⁴³.



GF = COR, CO₂R, CF₃, CN, R, RSO₂

Schéma 14. Synthèse chimique d'organozinciques aromatiques à partir des dérivés chlorés (réf. 43).

Les dérivés bromés peuvent également être utilisés dans cette voie de synthèse. Il convient de noter la forte analogie entre ces systèmes catalytiques et ceux employés pour générer du cobalt(I) dans les réactions de cyclisation (voir à sujet le **Chapitre II.B** de l'**Annexe 1**, page A-24).

Conclusion

Les avantages des deux grandes voies classiques de synthèse des organozinciques aromatiques que sont la possibilité de travailler à température ambiante en préservant les groupements fonctionnels sensibles pour ce qui de l'insertion directe, et l'utilisation de dérivés halogénés assez peu réactifs tels que les bromés en ce qui concerne la transmétallation, peuvent être réunis en employant les méthodes de transmétallation catalytique électrochimiques ou chimiques mises au point par le laboratoire. Le champ d'applications de ce type de méthode, ainsi que sa simplicité de mise en œuvre, en particulier dans le cas de la voie chimique, en font une alternative intéressante. En effet, il est possible, grâce à cette réaction, d'activer des halogénures aromatiques tels que les bromés et, dans une moindre mesure, les chlorés, en préservant la plupart des fonctionnalités sensibles classiques, et ce à température ambiante. Dans ce cadre, l'utilisation de la catalyse par un sel de cobalt est, à notre connaissance, complètement originale.

Tout au long de la partie suivante, nous essaierons de mettre en lumière l'étude des différents aspects de cette méthode de synthèse, en nous intéressant dans un premier temps au cas des dérivés aromatiques bromés, pour aborder ensuite celui des chlorés et des pseudo-halogénures.

PARTIE II. SYNTHESE D'ORGANOZINCIQUES AROMATIQUES PAR CATALYSE AU COBALT

CHAPITRE I. SYNTHESE D'ORGANOZINCIQUES A PARTIR DE DERIVES BROMES

Etude des paramètres et optimisation

Résumé. La réaction chimique de formation des organozinciques par catalyse au cobalt à partir des bromures et iodures aromatiques correspondants donne lieu à la formation de sousproduits : Ar-H (produit de réduction), et Ar-Ar (produit d'homocouplage). Le premier semble provenir de la réaction de l'organozincique pour partie avec l'eau résiduelle du milieu, pour partie avec le solvant. Quant au second, les expériences réalisées prouvent seulement que sa présence est directement liée à la teneur en sels de cobalt employée.

Pratiquer une étape de pré-conditionnement de la solution avant ajout du substrat permet de diminuer la proportion de ArH formé. A ce titre, le meilleur agent de pré-conditionnement s'est révélé être le chlorure d'allyle, utilisable en plus grande quantité que le bromobenzène originel. Ceci, combiné à d'autres ajustements de conditions opératoires — abandon de l'ajout de ZnBr₂, diminution de la quantité de catalyseur et de poudre de zinc, augmentation de la concentration — a permis la mise au point de conditions optimisées pour la synthèse d'organozinciques. Ces conditions peuvent être appliquées à de nombreux dérivés bromés avec des rendements CPG de 67-99% en organozincique.

Introduction

La réaction de synthèse des organozinciques aromatiques à partir des bromures correspondants permet, comme nous l'avons évoqué précédemment, d'accéder à ces organométalliques de façon aisée, dans des conditions douces, et uniquement à l'aide de réactifs commerciaux.

Cependant, bien que la réaction ait pu être généralisée à un nombre important de substrats différents, démontrant ainsi sa polyvalence en termes de groupements fonctionnels, le rôle de certains paramètres expérimentaux demeurait incertain.

Notre préoccupation a donc été, ici, d'étudier l'influence de ces paramètres sur la vitesse et le rendement de la réaction, ainsi que sur la distribution de sous-produits. Cette étude avait pour but premier une meilleure maîtrise des conditions expérimentales, et a abouti à l'optimisation des conditions de la réaction.

Il paraît utile, en préambule, de rappeler et détailler les conditions de la réaction qui est étudiée par la suite^{42,43} (Schéma 15).

$$CoBr_{2} (0,1 \text{ éq.}) + ZnBr_{2} (0,1 \text{ éq.}) + Zn (3 \text{ éq.}) \xrightarrow{(1) PhBr (0,15 \text{ éq.})}{MeCN, CF_{3}CO_{2}H, t.a., 30 \text{ min.}} \xrightarrow{(-) = -} ZnBr$$

GF = COR, CO₂R, CF₃, CN, R, OR, OCOR, NR₂, RSO₂, F, CI

Schéma 15. Réaction de synthèse des organozinciques aromatiques à partir des dérivés bromés (réf. 42, 43).

La réaction se déroule dans l'acétonitrile à température ambiante. Les produits qui se forment à partir du dérivé aromatique bromé de départ, ArBr, sont, outre l'organozincique **ArZnBr**, le produit de réduction **ArH** (formé essentiellement en début de réaction) et le produit d'homocouplage ou dimère **ArAr**. Il a été constaté qu'une étape dite de « pré-conditionnement », réalisée avant ajout du substrat bromé par addition d'un adjuvant — généralement le bromobenzène — permettait de réduire les proportions de sous-produits, notamment de ArH, et ainsi, d'augmenter le rendement en organozincique. Le bromobenzène, au cours de cette étape de conditionnement, est transformé en son propre produit de réduction, le benzène. Les conditions de la réaction sont reprises dans le **Mode opératoire 1** ci-dessous.

Mode opératoire 1. *a) Pré-conditionnement.* 0,1 éq. de bromure de cobalt(II), 0,1 éq. de bromure de zinc(II), 3 éq. de poudre de zinc, 0,15 éq. de bromobenzène en tant qu'adjuvant sont introduits sous argon dans un ballon. 20 mL d'acétonitrile, 200µL de dodécane (référence CPG) et 50µL d'acide trifluoroacétique sont ajoutés et le mélange est agité jusqu'à conversion totale de PhBr en benzène. *b) Synthèse de ArZnBr.* 15 mmol de substrat aromatique bromé (Ar-Br) sont ajoutés à la solution. La réaction est alors exothermique pendant une dizaine de minutes, la température montant jusqu'à 35-40°C en fonction des substrats. L'évolution du mélange réactionnel est suivie par chromatographie en phase gazeuse, la présence d'un organométallique étant mise en évidence par la présence de l'aromatique iodé (Ar-I) dans des prélèvements iodolysés,

traités par une solution de thiosulfate de sodium et extraits à l'éther. La réaction est terminée au bout de 15 à 30 minutes.

Le mécanisme supposé de la réaction, inspiré des résultats obtenus pour la synthèse d'organozinciques par voie électrochimique^{39,41}, est par ailleurs rappelé ci-après (**Schéma 16**). Le schéma ne tient pas compte de l'état de complexation de l'ion cobalt, qui n'est pas connu.





Le cobalt(II) introduit sous forme de bromure est réduit par un demi-équivalent de poudre de zinc, formant ainsi l'espèce catalytique active, le cobalt(I), ainsi qu'un demi-équivalent de sels de zinc(II). Le cobalt(I) peut ensuite s'insérer par addition oxydante dans la liaison carbone-brome de l'aromatique, aboutissant ainsi à une espèce organométallique de la forme ArCo^{III}Br₂. La réduction de cette espèce par un second demi-équivalent de poudre de zinc permet d'obtenir l'organocobalt ArCo^{III}Br, qui effectue ensuite une réaction de transmétallation avec les sels de zinc(II) formés au cours des deux réductions successives, produisant l'organozincique tout en régénérant le catalyseur sous forme de cobalt(II).

Ainsi, l'origine des sous-produits ArH et ArAr, le rôle de l'étape de conditionnement, ainsi que celui de ZnBr₂, ont été successivement étudiés afin de mieux comprendre la réaction.

A. Origine des sous-produits de la réaction

1. Origine du produit de réduction ArH

a. Position du problème

Deux hypothèses peuvent être envisagées pour l'origine du produit de réduction ArH. Il peut provenir :

- d'une part, de la réaction d'un carbanion avec les espèces acides tel que l'acide trifluoroacétique ou l'eau résiduelle du milieu ;
- d'autre part de l'abstraction d'hydrogène sur le solvant par des espèces radicalaires de type
 Ar[•] qui pourraient résulter de la décomposition des organométalliques (organozinciques ou organocobalts) formés au cours de la réaction⁴⁹.

Ces deux hypothèses sont détaillées sur le Schéma 17 ci-dessous.



Schéma 17. Hypothèses sur l'origine de ArH.

Des travaux précédents ont en outre montré que la proportion de produit de réduction obtenue variait avec le groupement fonctionnel^{42,43,50} : elle était plus importante lorsque le substituant était un groupement électrodonneur.

Les proportions de produit de réduction pour quelques réactions avec des substrats bromés (sur 10 ou 15 mmol de ArBr), avec et sans adjuvant dans l'étape de pré-conditionnement (durée d'agitation : une demi-heure) et sans étape de pré-conditionnement, sont données ci-après.

⁴⁹ F. M'Halla, J. Pinson, J.M. Savéant, J. Am. Chem. Soc. **1980**, 102, 4120-4127.

⁵⁰ O. Buriez, I. Kazmierski, J. Périchon, J. Electroanal. Chem. 2002, 537, 119-123.

Entrée	Substrat bromé	% Ar-H ^{a,b} pré-cond. avec PhBr	% Ar-H ^a pré-cond. sans PhBr	% Ar-H ^a sans pré-cond.	
1	4-MeOPhBr	16	19	31	
2	4-EtO ₂ CPhBr	6	22	32	
3	4-NCPhBr	3	18	25	
4	2-NCPhBr	0	11	24	
Tableau 1. Proportions de produit de réduction, avec et sans adjuvant (basé sur le Mode opératoire 1 page 30).					

^a Rendement CPG par rapport à ArBr. ^b Réf. 42,43

Signalons que la précision des mesures a été déterminée comme étant de plus ou moins 5% de rendement, en comparant, sur des substrats adaptés, les proportions obtenues par CPG et RMN. D'autre part, ces résultats sont peu différents lorsque la réaction est menée à 0°C et à 50°C, indiquant que la température joue un rôle minime dans ces phénomènes.

b. Mise en évidence de la nature du produit de réduction

Afin de distinguer produit d'hydrolyse et produit de solvolyse, une synthèse de l'organozincique du 4-bromoanisole a été réalisée dans l'acétonitrile deutéré (CD_3CN), en éliminant le plus de sources potentielles de protons possible (sels hygroscopiques, TFA). Le détail de l'expérience est fourni dans la **Partie Expérimentale** (voir page 141).

Le but était de voir s'il se formait le produit de deutériation ArD ou le produit d'hydrogénation ArH, en comparant la valeur d'intégration des hydrogènes aromatiques (4 dans le cas de ArD, 5 dans le cas de ArH) à celle des hydrogènes méthyliques (3 dans les deux cas). Dans les essais menés, la proportion d'hydrogènes aromatiques était comprise entre 4 et 5, ce qui aboutit pour le total de produit de réduction à 60 à 80% de ArD pour 40 à 20% de ArH.

Il est intéressant de constater que les deux types de décomposition envisagés se produisent. Bien que les conditions expérimentales soient légèrement différentes de celles qui sont employées dans le cas général, il nous semble possible d'extrapoler qualitativement ces résultats. Ainsi, nous nous sommes interrogés sur l'origine de ces réactions parasites.

c. Origine de la décomposition par solvolyse

Les organozinciques sont généralement stables dans le milieu réactionnel, alors que les organocobalts se décomposent rapidement pour former, entre autres, leur produit de réduction⁵⁰. Il semblait donc probable que le passage par des « ArCo » intermédiaires (voir **Schéma 16** page 31) soit responsable de la réaction de solvolyse.

Les organocobalts qui sont susceptibles de se décomposer sont soit sous forme de $ArCo^{II}Br_2$, soit sous forme de $ArCo^{II}Br$. Les étapes de transformation de ces espèces dans le cycle catalytique entreraient donc en compétition avec la dégradation. Ainsi, dans le cas de $ArCo^{III}Br_2$, la décomposition pourrait être favorisée par une réduction lente (**Schéma 18**).



Schéma 18. Compétition entre la réduction et la dégradation des arylcobalts(III).

Cependant, les études électrochimiques décrivent ces espèces comme étant très rapidement réduites, au point qu'elles n'ont jamais pu être observées. Cette hypothèse semble donc peu probable. ArCo^{II}Br, en revanche, est plus stable et même, sous certaines conditions, observable par électrochimie⁵¹. Dans ce cas, plus le milieu est riche en ZnBr₂, plus la transmétallation devrait être favorisée, limitant ainsi la dégradation (**Schéma 19**).



Schéma 19. Compétition entre la transmétallation et la dégradation des arylcobalts(II).

Or, des expériences menées à divers taux de $ZnBr_2$ ont montré que plus la proportion de $ZnBr_2$ est importante, plus l'organozincique se forme tôt au cours de la réaction (courbes du **Schéma 20**).

⁵¹ S. Seka, *Thèse de l'Université Paris XII-Val de Marne* **2001-2004**.



Schéma 20. Influence de la quantité de ZnBr₂ introduite au départ sur la cinétique de formation de ArZnBr.

Ce résultat rend donc l'hypothèse sur la vitesse de la réaction de transmétallation vraisemblable. Cependant, le rendement en produit de réduction ne varie pas en fonction de la proportion de ZnBr₂ introduite. Il est possible d'avancer que l'autre type de décomposition (par réaction acide-base) prend alors le pas sur la solvolyse, peut-être du fait de la forte hygroscopie de ZnBr₂. Dans ce cadre, l'utilité de l'étape de pré-conditionnement pourrait être de permettre la formation de sels de zinc(II) *in situ*, donc exempts d'eau, par réduction de l'adjuvant.

d. Origine de la décomposition par réaction acide-base

L'ensemble des résultats précédents montre que les conditions employées pour la synthèse d'organozinciques ne sont pas rigoureusement anhydres. En dénombrant les apports d'eau ou de protons acides, il est possible de s'apercevoir que seuls l'acide trifluoroacétique et les sels hygroscopiques de cobalt et de zinc peuvent expliquer les teneurs en ArH obtenues.

L'acide trifluoroacétique (TFA) est introduit à hauteur de 50 μ L soit 670 μ mol, ce qui correspond à 5-7 % maximum de ArH par rapport à l'ArBr initial, suivant la quantité de ArBr initialement introduite. Si cette proportion est largement dépassée sans étape de conditionnement ou sans adjuvant, il faut noter que lorsque tous les réactifs sont introduits en même temps (dernière

colonne du **Tableau 1** page 33), il se forme significativement plus de ArH que lorsqu'un temps d'agitation de 30 minutes est pratiqué (avant-dernière colonne du **Tableau 1** page 33). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que lors du pré-conditionnement, l'acide trifluoroacétique réagit en totalité.

Quant à $ZnBr_2$ et $CoBr_2$, ils sont originellement anhydres, mais peuvent cependant s'hydrater au fur et à mesure de leur utilisation, ainsi qu'au cours de la pesée : laissés à l'air, il est possible de constater qu'ils condensent de l'eau en quelques minutes. Bien que leur teneur en eau n'ait pas été quantifiée, notre hypothèse est qu'ils constituent l'essentiel de l'apport de protons acides responsables de l'hydrolyse.

L'effet de l'étape de conditionnement pourrait être, à ce niveau, de former l'organozincique de l'adjuvant, qui réagirait alors avec l'eau résiduelle introduite. Ce rôle n'est pas en contradiction avec l'hypothèse précédente, puisque Zn^{II} se formerait également *in situ* dans ce cas. Il faut néanmoins noter que, même avec un pré-conditionnement, la proportion de produit de réduction dépend du groupement fonctionnel porté par l'aromatique : un GF donneur tel que MeO, correspondant à un organométallique réactif, aboutit à une proportion de produit de réduction plus importante. Le rôle de séchage du pré-conditionnement serait ainsi prépondérant vis-à-vis de son rôle de frein à la solvolyse.

e. Conclusion sur l'origine du produit de réduction

Nous avons donc pu établir que les deux hypothèses sur l'origine du produit de réduction sont *a priori* valides. L'abstraction d'hydrogène sur le solvant a lieu, comme le montrent les résultats obtenus dans CD₃CN. D'autre part, l'hydrolyse de l'organozincique semble également se produire, même si l'origine de l'eau dans le milieu réactionnel reste à établir.

2. Origine du produit d'homocouplage ou dimère (ArAr)

Outre le produit de réduction, la synthèse d'organozinciques aromatiques par catalyse au cobalt aboutit à la formation d'une quantité, plus ou moins importante en fonction des substituants,
de produit d'homocouplage, ou dimère, ArAr. De plus, quelques réactions de dimérisation d'organométalliques, principalement magnésiens, employant des sels de cobalt sont répertoriées⁵².

Quelques données chiffrées sur la formation de produit d'homocouplage au cours de la synthèse d'organozinciques aromatiques sont rassemblées dans le **Tableau 2** ci-après, avec et sans adjuvant dans l'étape de pré-conditionnement (durée d'agitation : une demi-heure) et sans étape de pré-conditionnement.

Entrée	Substrat bromé	% Ar-Ar ^{a,b} avec PhBr	% Ar-Ar ^a sans PhBr	% Ar-Ar ^a sans pré-cond.
1	4-MeOPhBr	5	8	3
2	4-EtO ₂ CPhBr	13	7	4
3	4-NCPhBr	2	11	14
4	4-MeCOPhBr	38	22	22
Tableau 2. Prop	ortions de produit d'home	ocouplage, avec et sans	adjuvant (basé sur Mo	de opératoire 1 page 30).

^a Rendement CPG par rapport à ArBr. ^b Réf. 42 et 43.

Il est possible de constater que de façon générale, la proportion de produit d'homocouplage est plus importante lorsque le substrat possède un groupement électroattracteur, le cas extrême étant observé pour la 4-bromoacétophénone.

Il était probable que la cause de ce phénomène soit la présence de complexes de cobalt en solution. Il a donc été procédé à une expérience visant à vérifier si un organozincique préparé par voie magnésienne, c'est-à-dire sans cobalt, se décomposait en ArAr lorsque $CoBr_2$ était ajouté dans le milieu réactionnel.

L'organozincique du 4-bromoanisole, qu'il est possible d'obtenir par cette voie, a ainsi été synthétisé par transmétallation de l'organomagnésien correpondant, la solution obtenue étant diluée dans son volume d'acétonitrile pour des questions de concentration et de plus grande similitude avec la voie de synthèse au cobalt (**Schéma 21**).

⁵² M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*. Prentice-Hall : Englewood Cliffs, N. Y., **1954**, 122-137 et 1056-1059.



Schéma 21. Réaction d'un organozincique préparé par transmétallation avec un complexe de cobalt.

Lorsque la solution est agitée sous argon, l'organozincique se décompose lentement en ArH, sans former de produit d'homocouplage. En revanche, lorsque 5% de CoBr₂ par rapport à l'aromatique bromé de départ (ce qui correspondait dans ce cas à 8% par rapport à l'organozincique) sont introduits, 80% CPG de rendement en dimère sont obtenus au bout de 18 heures. Ceci signifie donc que la réaction de dimérisation des organozinciques est due à la présence de cobalt, mais également qu'elle est apparemment catalytique.

D'autres expériences de synthèse d'organozinciques, cette fois suivant la méthode par catalyse au cobalt (**Mode opératoire 1**, page 30), sans adjuvant dans l'étape de pré-conditionnement (temps d'agitation : une demi-heure) ont été réalisées à l'aide de la 4-bromoacétophénone, en faisant varier la quantité de $CoBr_2$ initiale. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 3** ci-après.

Entrée	Proportion de CoBr ₂	Rdt CPG final (%) en (4-MeCOPh) ₂
1	2,5%	11
2	5%	16
3	10%	22
4	20%	27
Tableau 2 Influence de	la avantitá da CaDa intraduita av	dénort (1 brom o coétombén on c)

Tableau 3. Influence de la quantité de CoBr₂ introduite au départ (4-bromoacétophénone).

Les résultats montrent une très nette influence de la proportion de CoBr₂ sur la formation de dimère, puisqu'une augmentation de la première implique un rendement plus important pour la seconde.

La cause de la formation de dimère est donc bien la présence de CoBr₂. Le passage par des espèces organométalliques du cobalt de type ArCoAr, qui se décomposeraient par élimination réductrice, semble donc probable. Néanmoins, aucun élément de réponse supplémentaire ne vient pour l'instant étayer les hypothèses pouvant êtres formulées.

3. Conclusion sur l'origine des sous-produits

L'origine du produit de réduction semble à présent comprise : il provient pour partie de la présence d'eau, pour partie de la réaction des espèces organométalliques présentes au sein du milieu réactionnel avec le solvant. La formation de produit d'homocouplage peut également être maîtrisée en jouant sur la concentration en cobalt, bien que le phénomène soit moins compris.

Cette étude nous permet d'envisager l'exploitation de ces résultats dans une optimisation des conditions de la réaction. Nous nous sommes à ce titre particulièrement intéressés au rôle que pouvait jouer l'étape de pré-conditionnement dans l'amélioration des rendements en organozinciques, et aux moyens de perfectionner cette étape.

B. Etape de pré-conditionnement

Au cours du paragraphe A, nous avons vu que pratiquer une étape de pré-conditionnement avant ajout du substrat permettait de réduire la proportion de produit de réduction (**Tableau 1** page 33) mais plus rarement celle de dimère (**Tableau 2** page 37). Au vu des conclusions formulées ciavant, nous pouvons envisager les rôles principaux suivants pour l'étape de conditionnement :

- permettre à l'acide trifluoroacétique de réagir en totalité avec la poudre de zinc, ce qui a pour effet de la décaper tout en éliminant l'une des sources de protons acides (*« activation »*);
- en introduisant un adjuvant, le bromobenzène, dans la première étape, former un organométallique qui réagira avec les divers protons acide du milieu (éventuellement avec le solvant), séchant ainsi le milieu réactionnel. Le bromobenzène, au cours de cette étape, est converti en benzène (« *pompe à protons »*);
- produire des ions Zn^{2+} *in situ*, donc secs, grâce à l'hydrolyse/solvolyse de l'organozincique formé par l'adjuvant, ce qui favorise la formation d'organozincique (*« source de Zn^{2+} »*).

Pour améliorer cette étape, nous nous sommes donc penchés sur la nature et la quantité de l'adjuvant employé, tout en cherchant à la rendre la plus rapide possible.

1. Nature et quantité de l'adjuvant

Il nous a paru judicieux de tenter d'augmenter la proportion de l'adjuvant afin d'améliorer le rendement de la réaction de formation d'organozinciques. D'autre part, l'efficacité du séchage de la solution dépendant peut-être de la nature de l'adjuvant, nous avons essayé diverses autres molécules et notamment le chlorure d'allyle, le chloroacétate d'éthyle ainsi que le chlorure de benzyle, substrats plus réactifs que le bromobenzène. Les résultats obtenus pour la synthèse du **bromure de 4-anisylzinc** à partir du 4-bromoanisole sur 15 mmol, dans les conditions du **Mode opératoire 1** page 30, sont rassemblés dans le **Tableau 4** ci-après.

Entráo	Adiuvant	Tomps final		Rdt CPG (%)	/ ArBr initial	
Enuee	Aujuvant	Temps mai	Ar-H	Ar-Br	Ar-ZnBr	Ar-Ar
1	-	15'	26	0	73	1
2	PhBr 0,15 éq.	20'	16	0	78	5
3	PhBr 0,3 éq.	>30'	9	8	82	1
4	EtOCOCH2Cl 0,3 éq.	20'	6	0	87	6
5	PhCH ₂ Cl 0,3 éq.	20'	9	0	88	3
6	AllylCl 0,3 éq.	25'	7	0	91	2
7	AllylCl 0,4 éq.	25'	3	1	92	4
Tableau	4. Influence de la nature e	t de la quantité	de l'adjuvant ir	ntroduit — Mo	de opératoire	l page 30.

Augmenter la quantité de PhBr permet de diminuer la proportion de ArH formé (entrées 1-3), mai entraîne l'accumulation de PhZnBr à partir d'un certain seuil (entrée 3).

Parmi les autres adjuvants testés (entrées 4-6), le chlorure d'allyle (entrée 6) nous a semblé particulièrement intéressant. En effet, le sous-produit résultant de son hydrolyse est le propène, qui

est un gaz à température et pression ambiante et peut donc être facilement éliminé du milieu réactionnel. De plus, les organozinciques allyliques sont connus pour s'additionner sur l'acétonitrile⁵³, aboutissant à des imidures de zinc(II) qui peuvent à leur tour réagir avec l'eau résiduelle pour aboutir à des imines. Dans tous les cas, il ne devrait pas se produire d'accumulation d'organozincique allylique. Ce fait a pu être confirmé par l'analyse des produits de dégradation du chlorure d'allyle (voir **Partie Expérimentale**, page 144) : ce dernier est entièrement consommé au cours de l'étape de pré-conditionnement pour aboutir à la formation de propène, de 1,5-hexadiène (le dimère résultant) et d'imine, et la présence de ces produits ne perturbe pas la formation ultérieure de ArZnBr. L'augmentation de la proportion de chlorure d'allyle, en revanche, n'amène pas d'amélioration significative de rendement (entrée 7). Utiliser le chlorure d'allyle à hauteur de 0,3 équivalent est donc une solution de remplacement efficace du bromobenzène.

2. Autres paramètres

Pour compléter l'étude de l'étape de pré-conditionnement, nous nous sommes préoccupés du temps de conditionnement de la solution avant ajout du substrat. Celui-ci était précédemment fixé à une demi-heure, ce qui correspondait à une consommation complète du bromobenzène. Cependant pour le chlorure d'allyle, ce choix s'est révélé arbitraire du fait de la difficulté de suivi de la réaction de ce composé par CPG. En faisant varier le temps de pré-conditionnement, il est apparu que 5 minutes de conditionnement sont suffisantes pour que la réaction ait un rendement et une vitesse satisfaisants (**89**% en **ArZnBr**, 6% en ArH et 5% en ArAr, en **15 minutes**). Introduire tous les réactifs en même temps donne également de bons résultats. D'autre part, il est à noter que la réaction présente les mêmes caractéristiques pour des temps de conditionnement allant de 20 à 45 minutes : la méthode se révèle donc relativement robuste de ce point de vue.

Nous nous sommes également demandés si, étant donnée la quantité plus importante d'ions Zn^{2+} formés au cours de la réaction, l'ajout de $ZnBr_2$ en début de réaction était indispensable et s'il pouvait être éventuellement écarté ou remplacé par d'autres sels. FeBr₂, MnBr₂ et LiBr ont donc été comparés à ZnBr₂ dans diverses conditions. Cependant, aucun de ces sels métalliques ne permet d'aboutir à des résultats remarquables (contrairement aux résultats d'analyses électrochimiques⁵¹). Le seul point intéressant à retenir de cette série d'expériences est que la quantité de chlorure d'allyle utilisée permet de s'affranchir de l'ajout de sels de zinc en début de réaction.

⁵³ (a) E. E. Blaise, C. R. Acad. Sci. **1904**, 138, 284-286. (b)Y. Rollin, S. Derien, E. Duñach, C. Gébehenne, J. Périchon, *Tetrahedron* **1993**, 49, 7723-7732.

3. Conclusion sur l'étape de pré-conditionnement

Il a été montré que le bromobenzène pouvait être avantageusement remplacé par le chlorure d'allyle en tant qu'adjuvant dans l'étape de pré-conditionnement. En effet, ce composé peut être introduit en quantité supérieure à PhBr sans perturber le bon déroulement de la synthèse d'organozinciques et ainsi, augmenter le rendement de cette réaction. De plus, le chlorure d'allyle étant selon toute vraisemblance plus réactif que le bromobenzène dans ces conditions, il est possible de travailler avec un temps de pré-conditionnement de seulement cinq minutes, tout en s'affranchissant de l'ajout de sels de zinc hygroscopiques en début de réaction.

C. Influence du solvant utilisé

L'acétonitrile semble jouer un rôle particulier dans la synthèse d'organozinciques par catalyse au cobalt. Il nous a donc paru pertinent d'examiner l'effet de quelques autres solvant, utilisés seuls ou en combinaison avec MeCN, sur la réaction. Il a déjà été montré que l'acétonitrile pouvait être en partie remplacé par le benzonitrile ou l'adiponitrile et, dans une moindre mesure, par le $DMF^{42,43}$. Les solvants retenus pour cette étude sont le tétrahydrofuranne (THF), l'éther diéthylique, le 1,4-dioxane, l'acétone, l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et le toluène. Les expériences ont été menées dans les solvants seuls ou dans des mélanges contenant de l'acétonitrile, sur le 4bromoanisole. Il a été vérifié que dans tous les solvants cités, utilisés seuls, le substrat bromé n'était pas du tout consommé. L'utilisation de solvants mixtes permet d'obtenir des résultats intéressants dans le cas du THF en mélange MeCN/THF 2/1 en volume, pour lequel la réaction est relativement lente, et surtout dans le cas du dichlorométhane utilisé en mélange MeCN/CH₂Cl₂ 1/1, dans lequel la réaction possède les mêmes caractéristiques cinétiques que dans l'acétonitrile seul. Dans tous les autres cas de mélanges, la consommation du substrat n'est pas totale et la réaction est relativement lente.

Il est donc confirmé que l'acétonitrile joue un rôle prépondérant et spécifique dans la réaction. Il est raisonnable de supposer que les espèces intervenant dans la synthèse des organozinciques, et en premier lieu les espèces du cobalt, soient complexées ou possèdent une stabilité et une réactivité particulières dans ce solvant. Néanmoins, dans les cas où il est avantageux d'un point de vue économique ou de mise en œuvre d'employer un mélange de solvants, cette opération est possible au moins dans le cas du dichlorométhane.

D. Mise au point de conditions de synthèse optimisées

Nous avons déjà évoqué au cours des paragraphes précédents l'utilisation de 0,3 équivalent de chlorure d'allyle, la réduction du temps de pré-conditionnement ainsi que l'abandon de $ZnBr_2$ pour la synthèse d'organozinciques par catalyse au cobalt. Afin de compléter cette optimisation, il nous a semblé intéressant de diminuer les quantités de poudre de zinc, de bromure de cobalt(II) et de solvant utilisées.

1. Optimisation de la synthèse du bromure de 4-anisylzinc

L'optimisation a été menée dans le cas de la synthèse de l'organozincique du 4-bromoanisole. Les conditions sont celles du **Mode opératoire 1** page 30 modifiées comme indiqué ci-avant, et comme précisé dans le **Tableau 5** ci-après.

Entrág	Zn	CoBr ₂	AllylCl	Temps final	R	dt CPG (%)	/ ArBr initial	
Entree	(éq. / ArBr)	(éq. / ArBr)	(éq. / ArBr)	Temps mai	Ar-H	Ar-Br	Ar-ZnBr	Ar-Ar
1	3	0,1	0,3	14'	6	0	89	6
2	3	0,05	0,3	4h	12	0	83	5
3	3	0,05	0,15	25'	7	1	89	3
4	1,5	0,05	0,15	60'	13	0	83	4
5 ^a	1,5	0,05	0,15	40'	5	0	89	6
	Table	e au 5. Optimis	ation de la synt	hèse de l'organo	zincique du	4-bromoanis	sole.	

^a Concentration en ArBr 1 mol.L⁻¹

La réaction de référence (entrée 1) aboutit à un rendement de 89% en organozincique en un quart d'heure. La diminution de la teneur en $CoBr_2$ entraîne l'apparition inexpliquée d'une période d'induction (entrée 2). Un temps de réaction correct peut néanmoins être atteint en ramenant la teneur en AllylCl à 3 équivalents par cobalt (entrée 3).

Nous nous sommes également préoccupés de la quantité minimale de poudre de zinc pouvant être utilisée pour former l'organozincique. Après plusieurs essais, ce seuil a été déterminé comme étant de 1,3 équivalents par rapport à l'ensemble des substrats halogénés (ArBr et AllylCl) présents dans le milieu. Cette précision est importante lorsque l'on veut faire varier la quantité de catalyseur. Il faut alors adapter la quantité d'adjuvant comme indiqué précédemment (c'est-à-dire 3 équivalents par cobalt), et donc la quantité de poudre de zinc pour conserver la même quantité de zinc actif réagissant avec ArBr.

Dans le cas qui nous intéresse, à savoir 0,05 équivalent de $CoBr_2$ et 0,15 équivalent de chlorure d'allyle, cette quantité de poudre de zinc est de 1,5 équivalents par rapport à ArBr (entrée 4). La réaction est alors ralentie de façon significative et un rendement un peu plus faible en organozincique est obtenu. Ces derniers problèmes ont pu être contournés en travaillant à une concentration plus élevée en aromatique bromé (entrée 5) : le rendement en organozincique est alors de 89% et le temps de réaction est légèrement plus court, de l'ordre de 40 minutes.

Ces conditions expérimentales nous ayant semblé satisfaisantes, nous avons décidé de les généraliser à la synthèse de divers organozinciques fonctionnalisés.

2. Généralisation à d'autres substrats bromés

La réaction réalisée dans les conditions optimisées est présentée sur le Schéma 22 ci-dessous.



Schéma 22. Synthèse chimique d'organozinciques aromatiques dans des conditions optmisées.

Le mode opératoire retenu est donné ci-après pour 10 mmol de substrat.

Mode opératoire 2. a) étape de conditionnement : agitation pendant 5 minutes de 110 mg (0,05 éq.) de CoBr₂, 980 mg (1,49 éq.) de poudre de Zn, 0,130 mL (0,15 éq.) d'AllylCl en tant qu'adjuvant et 50 µL de CF₃CO₂H dans 10 mL d'acétonitrile. b) Introduction de 10 mmol de substrat bromé. L'évolution du mélange réactionnel est suivie par chromatographie en phase gazeuse, la présence d'un organométallique étant mise en évidence par la présence de l'aromatique iodé (Ar-I) dans des prélèvements iodolysés, traités par une solution de thiosulfate de sodium et extraits à l'éther.

Les résultats obtenus avec divers aromatiques bromés fonctionnalisés en *para*, *méta* et *ortho*, ainsi qu'avec le 3-bromothiophène sont regroupés dans le **Tableau 6** ci-après.

Entrée	Substrat bromé	Temps final	I	Rdt CPG (%) / ArBr initial				
Enuce	Substrat brome	Temps finar	ArH	ArBr	ArZnBr	ArAr		
1	Ph-Br	40'	10	0	86	6		
2	4-MeOPhBr	40'	5	0	89	6		
3	4-FPhBr	60'	4	0	94	2		
4	4-NCPhBr	60'	5	3	86	6		
5	4-EtO ₂ CPhBr	40'	0	0	94	6		
6	4-CF ₃ PhBr	60'	2	5	91	2		
7	4-MeCOPhBr	15'	5	0	69	26		
8	3-CF ₃ PhBr	60'	3	0	95	1		
9	3-NCPhBr	60'	2	1	96	1		
10	2-MeOPhBr	2h	10	0	90	0		
11	2-FPhBr	2h	7	4	89	0		
12	2-NCPhBr	30'	1	0	99	0		
13	2-EtO ₂ CPhBr	EtO ₂ CPhBr 9' 3 0		0	82	15		
14	3-bromothiophène	60'	5	23	67	5		
	Tableau 6. Synthè	ese d'organozinciques	dans les con	litions optim	isées.			

Pour le bromobenzène (entrée 1) ainsi que pour la majorité des aromatiques substitués en *para* (entrées 2-6), peu de différences sont observées entre les différents substrats. Des rendements élevés en organozincique et de faibles taux de sous-produits sont obtenus en des temps variant de 40 à 60 minutes.

Le seul cas problématique est celui déjà évoqué de la 4-bromoacétophénone (entrée 7), qui est consommée beaucoup plus rapidement (15 minutes) en aboutissant à la formation importante de produit d'homocouplage. Au vu du comportement du 4-bromobenzoate d'éthyle, dont le substituant a un coefficient de Hammett proche de celui du groupement MeCO⁵⁴, ce résultat est difficilement explicable par le seul caractère attracteur de ce dernier. Il est à noter que lorsque la synthèse est réalisée avec 2,5% de catalyseur, les rendements, notamment pour ce qui est du produit d'homocouplage, sont identiques à ce qui est présenté ici, quoique la synthèse soit plus longue.

En série *méta* (entrées 8 et 9 du **Tableau 6**), sur les deux exemples traités ici (nitrile et trifluorométhyle), les résultats sont assez proches de ce qui est obtenu en série *para*, à savoir des rendements de l'ordre de 95% et des temps de réaction avoisinant l'heure.

En série *ortho*, si les substrats porteurs de GF donneurs tels que méthoxy (entrée 10) ou fluor (entrée 11) réagissent lentement (2 heures), ceux qui incluent des GF attracteurs comme le nitrile (entrée 12) et l'ester éthylique (entrée 13) présentent des temps de réaction nettement moins importants. Il est à noter que comme dans les synthèses déjà décrites^{42,43}, le 2-bromobenzonitrile est converti en organozincique de façon quantitative. La synthèse de l'organozincique du 2-bromobenzoate d'éthyle aboutit, comme dans le cas de la 4-bromoacétophénone, à la formation, pour l'instant peu explicable, d'une quantité importante de ArAr.

Enfin, la synthèse de l'organozincique du 3-bromothiophène, substrat hétéroaromatique bromé peu réactif, a également été tentée (entrée 14). Dans ce cas, seuls 77% de substrat sont consommés, pour aboutir en une heure à un rendement de 67% en organozincique. Il faut noter que ce résultat est équivalent à celui déjà décrit dans les conditions non optimisées^{42,43}. Doubler la quantité de catalyseur conduit à une réaction plus rapide, sans modification du rendement.

Nous nous sommes également intéressés à la synthèse d'espèces dizinciques à partir d'un dérivé aromatique dibromé, le 1,4-dibromobenzène (**Tableau 7** ci-après).

⁵⁴ C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.

Entrée	Zn (éq. / ArBr)	Temps final	Rdt CPG (%) / ArBr initial							
			Br-Ph-Br	Ph-ZnBr	BrPh-ZnBr	BrZn-Ph-ZnBr	(BrZn-Ph) ₂			
1	1,5	3h	34	4	23	30	5			
2	2,8	3h	1	6	6	78	5			
	Tableau 7. Synthèse d'organozinciques à partir de 4-BrPhBr (conditions optimisées).									

Nous avons tout d'abord tenté de séquencer la formation d'organozincique, c'est-à-dire de n'utiliser qu'un équivalent de zinc (ou plus exactement 1,3 équivalents afin de rester dans les proportions déjà évoquées) par rapport au substrat dibromé dans l'espoir de former un monoorganozincique de type Br-Ph-ZnBr. Cependant, dans ce cas (entrée 1), seuls 66% du dibromé de départ sont consommés, et le diorganozincique BrZn-Ph-ZnBr se forme en même temps que le mono-organozincique. Les seuls sous-produits obtenus en quantité significative sont le produit d'homocouplage dizincique BrZnPh-PhZnBr et le produit de semi-réduction Ph-ZnBr. Les mêmes difficultés avaient été observées lors de la synthèse électrochimique de ces composés^{47d}.

La réaction séquencée n'étant donc pas possible, une seconde expérience a été menée avec cette fois 2,6 équivalents de zinc par rapport au substrat, les autres paramètres restant inchangés. Dans ce dernier cas (entrée 2), le composé de départ est entièrement converti et 78% du composé diorganozincique attendu sont obtenus en 3 heures de réaction.

3. Conclusion sur l'optimisation des conditions

Les conditions optimisées mises au point permettent la synthèse d'organozinciques aromatiques par catalyse au cobalt en utilisant un faible excès de poudre de zinc, ainsi que 5% seulement de catalyseur, avec des rendements comparables à ceux de la réaction réalisée dans les conditions non optimisées. Les temps de réaction sont sensiblement plus longs, mais restent raisonnables dans la plupart des cas. Les effets de certains substituants restent difficilement explicables à l'heure actuelle, notamment dans le cas de composés carbonylés.

Conclusion sur l'étude de la formation des organozinciques à partir des ArBr

L'étude de la synthèse d'organozinciques aromatiques fonctionnalisés à partir de dérivés bromés nous a permis de mieux comprendre et maîtriser cette réaction. La formation des sousproduits de la réaction, si elle n'est pas totalement explicable, est cependant bien contrôlée, ce qui a autorisé la mise au point de conditions de synthèse plus économiques. Ces conditions ont pu être généralisées avec succès à la formation de nombreux substituants possédant des groupements fonctionnels sensibles.

Ayant une bonne connaissance de la réaction à partir des ArBr, nous nous sommes penchés sur la synthèse d'organozinciques à partir de dérivés moins réactifs, nommément les chlorures, triflates et mésylates d'aryle, qui représente une extension originale de cette méthode.

CHAPITRE II. SYNTHESE D'ORGANOZINCIQUES AROMATIQUES A PARTIR DE SUBSTRATS PEU REACTIFS

Résumé. Même si l'activation de chlorures aromatiques sous forme d'organozinciques avait déjà été étudiée au laboratoire, l'emploi récent au sein de l'équipe d'un système catalytique particulier, $CoBr_2$ associé à un équivalent de 2,2'-bipyridine, permettait d'envisager des réactions plus efficaces en termes de rendement et de vitesse.

L'étude des paramètres expérimentaux met principalement en évidence, outre l'effet positif de CoBr₂(bpy), le rôle prépondérant de la pyridine comme co-solvant dans les réactions de synthèse d'organozinciques à partir des ArCl, ainsi que l'utilité de la mise au point d'une méthode de pré-conditionnement, qui a le même effet que dans le cas des ArBr.

La généralisation de la méthode à des ArCl diversement substitués doit se faire en ajustant pour chaque substrat les paramètres adéquats : des rendements de 62-89% CPG en organozincique sont alors obtenus. Enfin, bien que les mésylates aromatiques ne soient que difficilement activables par cette voie, il est en revanche possible d'accéder à des organozinciques à partir de triflates aromatiques (61-87% de rendement CPG).

Introduction

La formation d'organozinciques aromatiques à partir des dérivés bromés correspondants étant connue et relativement bien maîtrisée, la question s'est posée de savoir s'il était possible, à l'aide d'une méthode chimique, d'accéder à ces intermédiaires activés à partir de composés plus inertes, notamment les chlorures, mais également, dans une moindre mesure, les dérivés de phénol.

La liaison carbone-chlore est plus forte que la liaison carbone-brome, ce qui implique généralement une addition oxydante plus lente sur des ions métalliques de bas degré d'oxydation^{41,51,55}. Il en résulte que dans ces cas, la dismutation du cobalt(I), et donc la perte du catalyseur, n'est plus négligeable devant l'addition oxydante de la liaison C-Cl en termes de vitesse.

⁵⁵ J.K. Stille dans *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, édité par F.R. Hartley et S. Patai. John Wiley and Sons : New York, **1985**, Vol. 2, pp 625-787.

Il a ainsi été constaté^{42a} que dans des conditions identiques à celles employées dans le cas de dérivés bromés, les chlorures aromatiques n'étaient en général pas entièrement consommés (**Tableau 8**).

Entrée	Ar	Х	ArH % ^a	ArX % ^a	ArZnX % ^a	ArAr % ^a
1	Ph	Br	8	0	77	15
2	Ph	Cl	-	100	-	-
3	4-EtO ₂ CPh	Br	4	0	80	10
4	4-EtO ₂ CPh	Cl	23	71	6	0
	Tableau 8. Com	paraison des r	ésultats obtenus ave	c des dérivés c	hlorés et bromés (réf. 42a)

^a Rdt CPG % par rapport à ArX initial.

Le même type de phénomène est constaté pour la réaction électrochimique correspondante⁴⁸. Cependant, il est possible, dans ce dernier cas, d'accéder aux organozinciques à partir des chlorures aromatiques en employant un mélange de solvants acétonitrile/pyridine⁴⁷. Dans ce cas, le cobalt(I) est, d'après l'analyse électrochimique, à la fois suffisamment stable et suffisamment réactif : il dismute moins vite qu'il ne s'insère dans une liaison carbone-chlore³⁹.

Il a donc été procédé, au cours du travail de thèse de H. Fillon, à une adaptation de cette méthode par voie chimique⁴³. Les conditions expérimentales mises au point permettent l'obtention de bons résultats avec la plupart des dérivés chlorés porteurs de groupements attracteurs. Les donneurs ne réagissent que peu, voire pas du tout, dans les mêmes conditions (**Schéma 23**).



Schéma 23. Synthèse d'organozinciques à partir des chlorures aromatiques (réf. 43).

Cependant, les réactions emploient le catalyseur et la poudre de zinc en quantités élevées, et les temps de réactions sont relativement importants (entre 5 et 24 heures en général). Il était donc intéressant de poursuivre et de tenter d'améliorer ces résultats. Le laboratoire a récemment exploré l'emploi de systèmes catalytiques $CoBr_2$ + réducteur employant un équivalent de 2,2'-bipyridine par cobalt. Le mécanisme de ces réactions est pour l'instant peu compris, notamment pour ce qui est de la nature du complexe de cobalt subissant l'addition oxydante, dont on ne sait s'il s'agit de cobalt(I) ou de cobalt(0). En revanche, l'efficacité de ce système catalytique est bien établie, puisque son utilisation permet un gain de vitesse de réaction appréciable. Il était donc tentant de l'appliquer à la synthèse d'organozinciques aromatiques à partir de dérivés chlorés.

A. Etude des paramètres et mise au point de conditions opératoires

Nous nous sommes intéressés à une réaction-test impliquant le 4-chlorobenzoate de méthyle. Les réactions ont néanmoins été menées à une concentration légèrement supérieure à celle précédemment employée (1 mol.L⁻¹) avec 0,3 équivalent de CoBr₂(bpy), 0,1 équivalent de ZnBr₂ et 3 équivalents de poudre de zinc. L'étude a en outre été démarrée à une teneur inférieure en pyridine (8/2 en volume) dans le but de savoir si l'utilisation de bpy permettait sinon de s'affranchir, du moins de diminuer la proportion de ce co-solvant (Schéma 24 et Mode opératoire 3 ci-après).



Schéma 24. Synthèse de l'organozincique du 4-chlorobenzoate de méthyle.

Mode opératoire 3. 1,96 g (30 mmol, 3 éq.) de poudre de zinc $<10\mu$ m, 657 mg (3 mmol, 0,3 éq.) de bromure de cobalt(II), 468 mg (3 mmol, 0,3 éq.) de 2,2'-bipyridine et 225 mg (1 mmol, 0,1 éq.) de bromure de zinc(II) sont introduits sous argon dans un ballon. 8 mL d'acétonitrile, 2 mL de pyridine, 1,71 g (10 mmol) de 4-chlorobenzoate de méthyle, 200µL de dodécane (référence CPG) et 50µL d'acide trifluoroacétique sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante sous argon. La réaction est suivie par chromatographie en phase gazeuse, la présence d'un organométallique étant mise en évidence en identifiant l'aromatique iodé sur les chromatogrammes de prélèvements iodolysés, traités par une solution de thiosulfate de sodium et extraits à l'éther.

Le mécanisme des réactions impliquant la 2,2'-bipyridine est peu connu. Nous nous sommes donc limités à une étude systématique de divers paramètres de la réaction. La nature du catalyseur,

la proportion de pyridine, la teneur en catalyseur, la quantité de poudre de zinc, le rôle de $ZnBr_2$ et la pertinence d'une étape de pré-conditionnement ont été à leur tour étudiés en exploitant lorsque cela était possible les résultats obtenus pour les bromures aromatiques.

1. Nature du catalyseur

Afin de confirmer l'efficacité et l'originalité de la catalyse à l'aide de CoBr₂(bpy), une étude comparative a été menée sur divers systèmes catalytiques à base de cobalt. Les réactions ont été menées dans les conditions du **Mode opératoire 3** avec la même teneur en catalyseur, en remplaçant la 2,2'-bipyridine par d'autres ligands. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 9** ci-après.

Entrée	Sel de cobalt	Ligand (éq. / Co)	Temps final (h)	Ar-H % ^a	Ar-Cl % ^a	Ar-ZnCl % ^a	Ar-Ar % ^a
1	CoBr ₂	-	5	29	0	18	52
2	CoBr ₂	bpy (1)	1,5	23	0	43	32
3	CoBr ₂	bpy (2)	20	49	7	19	24
4	CoCl ₂	bpy (1)	20	70	0	4	26
5	CoBr ₂	dppe (1)	18	-	100	-	-
6	CoBr ₂	PPh ₃ (2)	70	75	0	14	11
7	CoBr ₂	PPh ₃ (1)	2	26	0	67	7
	Tableau 9	. Comparaison de	l'effet de divers	s ligands sur la	synthèse d'org	anozinciques.	

^a Rdt CPG par rapport à ArCl initial.

De tous les ligands étudiés, seul PPh₃, introduit à hauteur de 1 équivalent (entrée 7), permet d'aboutir à des résultats comparables à ceux de la bpy, dont le rôle bénéfique est confirmé (entrée 2). La réaction est en effet plus rapide que sans ligand (entrée 1) ou avec deux équivalents de bpy (entrée 4).

Néanmoins, les proportions de sous-produits restent importantes. La présence de ArH incite à appliquer les bons résultats obtenus pour les ArBr, en pré-conditionnant les solutions. Pour ce qui est de la teneur élevée en ArAr, les remarques faites dans le chapitre précédent tendent à désigner la forte concentration en cobalt comme principale responsable. Ces deux aspects seront développés par la suite.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la composition du solvant : ce paramètre est d'autant plus important que la plupart des couplages avec des électrophiles sont empêchés lorsque la pyridine est utilisée comme co-solvant⁴³. D'autre part, il était également prévu de mettre en évidence le rôle de cette dernière dans la stabilité du cobalt(I).

2. Composition du solvant

Les réactions ont été menées dans les conditions du **Mode opératoire 3** en faisant varier la composition du solvant, mais en gardant toujours le même volume total. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 10** ci-après.

Entrée	MeCN/py (v/v)	Temps final (h)	Temps de demi-réaction (h)	Ar-H % ^a	Ar-Cl % ^a	Ar-ZnCl % ^a	Ar-Ar % ^a
1	10/0	24	-	16	69	5	10
2	9/1	19	18	28	55	1	15
3	85/15	19	0,5	39	0	43	18
4	8/2	1,5	0,1	23	0	44	33
5	6/4	2	<0,1	16	0	73	10
6	3/7	3	<0,1	18	0	73	9
7	0/10	1	<0,1	18	0	73	9
	Tableau 1	0. Influence de la	proportion de p	yridine sur la s	ynthèse de 4-M	eO ₂ CPhZnCl.	

^a Rdt CPG par rapport à ArCl initial.

Dans l'acétonitrile seul, il n'est malheureusement pas possible de consommer tout le substrat, et la réaction se révèle être particulièrement lente (entrée 1). Lorsque la proportion de pyridine est augmentée de 0 à 4 parts pour 10 en volume (entrées 2-5), les temps de demi-réaction diminuent et à partir de 15 parts pour 100 (entrée 3), tout le substrat est consommé. Ce résultat illustre à notre avis le fait que la dismutation du catalyseur n'est plus compétitive vis-à-vis de l'addition oxydante de la liaison carbone-chlore à partir d'un certain seuil de pyridine (voir **Schéma 11** page 25).

Un autre phénomène intéressant, non attendu celui-là, se produit également lorsque la proportion de pyridine est augmentée. Le rendement en organozincique, dans un mélange 85/15 (entrée 3) ou 8/2 (entrée 4), est inférieur à 45%. Ce dernier se décompose, à partir d'une certaine concentration, en ArH et ArAr. Cependant, lorsque des mélanges 6/4 à 0/1 sont employés (entrées 5 à 7), les rendements diffèrent peu et la décomposition semble stoppée.

La pyridine a donc une influence non seulement sur la stabilité du complexe du cobalt qui s'insère dans la liaison carbone-chlore, mais également, de façon surprenante, sur celle de l'organozincique formé. Les résultats obtenus dans le cas des aromatiques bromés tendent à suggérer que, de façon similaire, c'est la présence de cobalt qui est responsable de la décomposition des organozinciques, et que, ainsi, la pyridine empêche cette dernière par son effet complexant sur les ions cobalt.

Notons en guise de conclusion sur les solvants que l'acétonitrile peut être remplacé plus ou moins avantageusement par l'adiponitrile, le benzonitrile et le DMF. Le THF ne donne aucun résultat dans ce contexte. La pyridine peut quant à elle être remplacée par la quinoléine, mais pas par l'adiponitrile ou le benzonitrile. Dans toutes ces compositions de solvants alternatives, les rendements et les temps de réaction sont moins satisfaisants que dans le mélange originel.

3. Proportion de poudre de zinc et température de travail

L'excès de poudre de zinc employé étant relativement important, nous nous sommes demandés si, à l'instar des réactions impliquant les dérivés bromés, il était possible de diminuer cette quantité sans affecter la réaction. Les essais ont été menés dans les conditions du **Mode opératoire 3** page 51 (donc toujours dans un mélange acétonitrile/pyridine 8/2), en faisant varier la quantité de poudre de zinc introduite au départ. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 11** ciaprès.

Entrée	Zn (éq. /ArCl)	Temp. (°C)	Temps final (h)	Ar-H %ª	Ar-Cl % ^a	Ar-ZnCl % ^a	Ar-Ar % ^a
1	3	25	1,5	23	0	44	33
2	2	25	5	46	1	21	32
3	1,5	25	5	28	0	37	35
4	1,5	50	1	43	0	10	46
T-11			4 4 4	. 4 . 1 . 1 . 4		41	CDL7.CL

 Tableau 11. Influence de la proportion de poudre de zinc et de la température sur la synthèse de 4-MeO2CPhZnCl.

 ^a Rdt CPG par rapport à ArCl initial.

Il est possible de diminuer la proportion de poudre de zinc de 3 à 1,5 équivalents (entrées 1-3), sans perte importante de rendement, mais avec, de façon évidente, un effet négatif sur la vitesse. Des essais non reportés dans ce tableau ont également été menés respectivement avec 1,3 et 1 équivalent de poudre de zinc, mais ne permettaient pas de consommer tout le substrat.

La question s'est alors posée de savoir si une augmentation raisonnable de la température de travail pouvait apporter une amélioration de la vitesse, et effectuer la réaction à 50°C (entrée 4) permet effectivement de ramener le temps de réaction à une heure au lieu de 5. En revanche, le rendement n'est plus que de 10% en ArZnCl. Contrairement au cas des bromés, la décomposition semble être dans ce cas très dépendante de la température. Néanmoins, les résultats précédents sur les solvants peuvent vraisemblablement être combinés à ceux obtenus ici et aboutir à une synthèse à la fois rapide et efficace.

4. Proportion de catalyseur

La teneur en catalyseur de ces réactions restait assez importante et devait donc être diminuée. Les essais ont été effectués dans les conditions du **Mode opératoire 3** page 51 en travaillant néanmoins à **50°C** avec **1,5 équivalents de poudre de zinc**, et en faisant varier la quantité de CoBr₂(bpy) introduite. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 12** ci-après.

Entrée	CoBr ₂ (bpy) (éq. /ArCl)	MeCN/py (v/v)	Temps final (h)	Temps de demi-réaction (h)	Ar-H % ^a	Ar-Cl % ^a	Ar-ZnCl % ^a	Ar-Ar %ª
1	0,3	8/2	1	<0,1	43	0	10	46
2	0,2	8/2	2	0,15	66	0	14	20
3	0,1	8/2	3	0,5	29	36	28	7
4	0,1	6/4	3	0,8	17	0	60	23
5	0,1	1/1	5	1,5	30	0	65	3

Tableau 12. Influence de la proportion de catalyseur sur la synthèse de 4-MeO₂CPhZnCl.

^a Rdt CPG par rapport à ArCl initial.

En combinant la diminution de la teneur en catalyseur (de 0,3 à 0,1 équivalent) avec une augmentation de la proportion en pyridine (de 2 à 4 parts), il est possible d'aboutir à un rendement de 60% en organozincique (entrée 4). Le rôle bénéfique de la pyridine sur le rendement est donc confirmé, et il est possible de travailler avec des teneurs plus faibles en catalyseur.

5. Proportion de ZnBr2 et étape de pré-conditionnement

Pour terminer cette étude des paramètres, il a été envisagé de se priver de l'ajout initial de ZnBr₂ et de le remplacer par une étape de pré-conditionnement afin de diminuer le rendement en ArH, comme dans le cas des dérivés bromés. Les essais ont été menés dans les conditions du **Mode opératoire 3**, avec un mélange acétonitrile/pyridine 6/4 en volume, 0,1 équivalent de catalyseur, et à une température de travail de 50°C. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 13** ci-après.

Entrée	ZnBr ₂ (éq. /ArCl)	Pré-cond.	Temps final (h)	Ar-H % ^a	Ar-Cl % ^a	Ar-ZnCl % ^a	Ar-Ar % ^a			
1	0,1	non	3	17	0	60	23			
2	0,3	non	2	18	0	75	7			
3	-	oui	2,5	4	0	86	10			
]	Tableau 13. Influence de ZnBr ₂ et du pré-conditionnement sur la synthèse de 4-MeO ₂ CPhZnCl. (à 50°C).									

^a Rdt CPG par rapport à ArCl initial.

Lorsque la proportion de $ZnBr_2$ initialement introduite est augmentée, passant de 0,1 équivalent par rapport à ArCl (entrée 1) à 0,3 équivalent (entrée 2), un effet bénéfique sur le rendement et surtout, de façon intéressante, sur la proportion de ArAr, est observé. Le temps de réaction est également plus faible, passant de 3 à 2 heures.

Une proportion de $ZnBr_2$ équivalente à 0,3 fois celle du substrat est intéressante du point de vue de la vitesse de réaction comme du rendement. Une étape de pré-conditionnement a donc été mise au point pour générer des sels de zinc *in situ* et sécher le milieu réactionnel. L'adjuvant employé est AllylCl (3 équivalents par cobalt), et le pré-conditionnement est mené à température ambiante pendant 3 minutes. La pyridine et la 2,2'-bipyridine ne sont quant à elles introduites que dans la seconde étape, en même temps que ArCl, pour éviter toute réaction secondaire non désirée. Enfin, la proportion de poudre de zinc a été modifiée pour tenir compte de l'ajout de chlorure d'allyle : elle est de 1,5 équivalents par rapport à ArCl additionnés de 1,5 équivalents par rapport à AllylCl, soit, globalement, 1,95 équivalents par rapport à l'aromatique chloré.

Dans ces conditions (entrée 4), l'organozincique est obtenu avec un bon rendement de 86% en un temps satisfaisant de 2h30, la proportion de ArH, comme attendu, diminuant de façon très nette.

6. Conclusion sur l'optimisation des conditions

Les résultats obtenus montrent l'apport essentiel de la pyridine dans les réactions de synthèse d'organozinciques à partir des dérivés chlorés correspondants. D'autre part, l'utilisation de 2,2'bipyridine permet d'accélérer notablement les réactions. Enfin, les connaissances acquises dans le domaine des dérivés bromés nous ont permis d'appliquer le principe du pré-conditionnement avec succès. Les conditions optimisées obtenues ont donc fait l'objet d'une tentative de généralisation à d'autres substrats chlorés, ainsi qu'à des dérivés de phénol (triflates et mésylates).

B. Généralisation à d'autres substrats

1. Application des conditions optimisées à la synthèse de divers ArZnCl

Les conditions retenues sont reprises sur le Schéma 25 et le Mode opératoire 4 ci-après.



Schéma 25. Synthèse d'organozinciques aromatiques à partir des dérivés chlorés.

Mode opératoire 4. a) *pré-conditionnement :* 1,27 g (1,95 éq.) de poudre de zinc <10 μ m et 219 mg (0,1 éq.) de bromure de cobalt(II), sont introduits sous argon dans un ballon. 6 mL d'acétonitrile, 0,2 mL de dodécane (référence CPG), 0,25 mL (0,3 éq.) de chlorure d'allyle et 0,05 mL d'acide trifluoroacétique sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante sous argon pendant 3 minutes. b) *synthèse de l'organozincique :* 4 mL de pyridine, 156 mg (0,1 éq.) de 2,2'-bipyridine et 10 mmol de chlorure aromatique sont ajoutés et le mélange est porté à 50°C.

Les résultats pour les divers substrats chlorés étudiés sont rassemblés dans le **Tableau 14** ciaprès.

Entrée	ArCl	Temps final (h)	Ar-H ^a	Ar-Cl ^a	Ar-ZnCl ^a	Ar-Ar ^a	Autres ^a		
1	PhCl	18	15	32	38	15			
2	3-MeO ₂ CPhCl	18	13	32	39	15			
3	4-CF ₃ PhCl	24	7	2	33	57			
4	4-MeCOPhCl	1	23	0	65	13			
5	3-MeCOPhCl	17	24	14	18	45			
6	4-NCPhCl	5	5	50	14	0	Ph ₂ CN 3 , ClPh ₂ CN 2 , NCPh ₂ ZnCl 6 , ClPhZnCl 16 , PhCl 2		
7	2-NCPhCl	20	10	49	31	0	PhCl 3, ClPhZnCl 7		
Tableau 14. Synthèse d'organozinciques à partir des ArCl (suivant Mode opératoire 4).									

^a Rdt CPG par rapport à ArCl initial.

Il est d'emblée possible de constater que, contrairement au cas des bromés, des différences importantes apparaissent en fonction de la nature et de la position des substituants. Ainsi, le chlorobenzène (entrée 1) et le 3-chlorobenzoate de méthyle (entrée 2) ne réagissent-ils pas en totalité : les réactions n'évoluent plus au bout de dix-huit heures et les rendements en organozincique sont modestes.

Le 4-chloro-trifluorotoluène (entrée 3) est lui consommé en totalité, bien que lentement, mais le produit majoritairement obtenu est le dimère. A l'inverse, la 4'-chloroacétophénone (entrée 4) aboutit à un rendement correct de 65% en organozincique, en seulement une heure de réaction. Lorsque le groupement acyl est en position *méta* (entrée 5), en revanche, la réaction est beaucoup plus lente et l'organozincique se décompose abondamment, notamment en dimère, au cours de la synthèse.

Le cas du 4-chlorobenzonitrile (entrée 6) est particulier. La réaction n'évolue plus après cinq heures, l'avancement maximal n'étant que de 50%, alors que ce substrat était de ceux qui donnaient les meilleurs résultats dans les travaux précédents⁴³. Mais, plus étonnant, l'analyse des produits d'iodolyse semble indiquer que l'insertion du cobalt se fait non seulement dans la liaison carbone-chlore, mais également dans la liaison carbone-CN ! Ceci va dans le sens de l'hypothèse d'une espèce catalytique plus réductrice que le cobalt(I) seul. Il est à noter que ce phénomène est observé pour la première fois avec le cobalt (bien que de telles insertions aient été décrites, notamment à l'aide d'une catalyse par le nickel⁵⁶) et que son équivalent substitué en *ortho* (entrée 7) se comporte de façon similaire.

Les conditions mises au point dans le cas de la synthèse de l'organozincique du 4-chlorobenzoate de méthyle ne sont donc pas générales. En effet, les résultats dépendent beaucoup de la nature et de la position du substituant porté par le noyau aromatique. Il a donc été procédé, connaissant l'influence des divers paramètres, à une ré-évaluation des conditions pour aboutir à des rendements satisfaisants.

 ⁵⁶ (a) J. M. Penney, J.A. Miller, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4989-4992. (b) J.A. Miller, J.W. Dankwardt, J. M. Penney, *Synthesis* 2003, 1643-1648. (c) J.A. Miller, J.W. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1907-1910. (d) J.J. Garcia, N.M. Brunkan, W.D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 9547-9555. (e) F.L. Taw, P.S. White, R.G. Bergman, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 4192-4193. (f) J.A. Miller, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6991-6993. (g) M. Abla, T. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* 1997, *532*, 267-270.

2. Ré-évaluation des conditions pour la synthèse des ArZnCl

Le mode opératoire de référence est toujours le **Mode opératoire 4** page 58. Dans la majorité des cas, la consommation du substrat s'est révélée être trop lente : la solution à ce problème semblait donc être d'augmenter les quantités de poudre de zinc et/ou de catalyseur. D'autre part, lorsqu'une décomposition trop importante était observée, il semblait intéressant d'ajuster la proportion de pyridine dans le mélange de solvants. Enfin, dans les rares cas où la réaction paraissait trop efficace, la diminution des quantités de cobalt et de poudre de zinc pouvait être pertinente. Le dernier cas, plus problématique, était celui du 4-bromobenzonitrile : notre hypothèse, ici, était que seule l'absence de bpy pouvait résoudre les problèmes de décomposition observés. Les différents résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 15** ci-dessous.

Entrée	ArCl	catalyseur (éq.)	Zn (éq.)	MeCN/py (v/v)	Temps final (h) Ar-H		Ar-Cl	Ar-ZnCl	Ar-Ar
1	PhCl	CoBr ₂ (bpy) 0,1	3	6/4	5	3	19	62	15
2	4-F ₃ CPhCl	CoBr ₂ (bpy) 0,1	3	4/6	3	7	4	66	23
3	4-MeCOPhCl	CoBr ₂ (bpy) 0,05	1,7	6/4	1	13	0	87	0
4	4-NCPhCl	CoBr ₂ 0,2	1,95	6/4	1	3	0	89	8
Tableau 15 Synthèse d'organozinciques à partir des ArCl : conditions ré évaluées									

Tableau 15. Synthèse d'organozinciques à partir des ArCl : conditions ré-évaluées.

^a Rdt CPG par rapport à ArCl initial.

Même s'il est difficile de consommer tout le chlorobenzène initialement introduit (entrée 1), la réaction de synthèse de l'organozincique correspondant peut être simplement améliorée en employant 3 équivalents de poudre de zinc au lieu de 1,95. Le même phénomène a été constaté pour le 4-chlorotrifluorotoluène, où la proportion de pyridine a également été augmentée (entrée 2). A l'inverse, dans le cas de la 4'-chloroacétophénone, la proportion de poudre de zinc a été diminuée, de même que la teneur en catalyseur (entrée 3). Enfin, abandonner la bpy dans le cas du 4-bromobenzonitrile a permis d'obtenir un très bon rendement en organozincique, en une heure de réaction.

Tous les substrats n'ont pas fait l'objet d'une ré-évaluation. Néanmoins, les exemples traités ici illustrent la façon dont la connaissance de l'effet des divers paramètres expérimentaux permet l'adaptation raisonnée des conditions opératoires à un cas donné.

3. Extension à des dérivés de phénols

Pour parachever l'étude, la méthode a été étendue aux triflates et mésylates aromatiques (respectivement ArOTf et ArOMs) (Schéma 26).



R = Tf, Ms

Schéma 26. Synthèse d'organozinciques aromatiques à partir de dérivés de phénol (Mode opératoire 4 page 58).

Dans le cas de la catalyse au palladium^{8,9}, la réactivité des triflates vis-à-vis des additions oxydantes est intermédiaire entre celles des dérivés bromés et iodés. Cependant, dans notre cas, les triflates ne sont pas consommés dans les conditions dans lesquelles les bromés permettent l'accès aux organozinciques. L'emploi du **Mode opératoire 4** page 58 s'est donc révélé indispensable pour activer ces pseudo-halogénures. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 16** ci-après.

Entrée	ArOTf	Zn (éq.)	Temps final (h)	Ar-H ^a	Ar-OTf ^a	Ar-ZnOTf ^a	Ar-OH ^a	Ar-Ar ^a	
1	PhOTf	3	8	6	7	87	-	0	
2	4-EtO ₂ CPhOTf	1,95	2,5	1	4	77	-	19	
3	4-NCPhOTf	1,95	0,5	0	0	81	-	19	
4	4-MeCOPhOTf	1,95	1	4	0	61	29	7	

 Tableau 16. Synthèse d'organozinciques à partir des ArOTf (suivant Mode opératoire 4 page 58).

 ^a Rdt CPG par rapport à AOTf initial.

Les triflates étant vraisemblablement plus réactifs que les chlorures correspondants, peu d'ajustements de conditions opératoires ont été nécessaires. Seul le triflate de phényle (entrée 1) a vu la quantité de poudre de zinc utilisée augmentée. De bons résultats sont obtenus dans ce cas, ainsi que dans celui du triflate de 4-carbéthoxyphényle (entrée 2) et du triflate de 4-cyanophényle (entrée 3), avec des rendements en organozincique de respectivement 87%, 77% et 81%, en des temps bons à raisonnables. Les sous-produits issus de la décyanation n'ont pas été décelés dans le cas de triflate de 4-cyanophényle, contrairement à son homologue chloré : la réactivité plus

importante de la liaison C-OTf, et donc l'absence de compétition avec la liaison C-CN, peut en être la cause. Le seul substrat posant problème est le triflate de 4-acétylphényle (entrée 4), pour lequel le rendement en organozincique est satisfaisant, mais qui fait apparaître la dégradation du substrat sous la forme du phénol correspondant. Ceci semble être une difficulté courante avec les pseudo-halogénures de type sulfonate ou carbonate : l'addition oxydante sur une espèce métallique de bas degré d'oxydation peut se faire, dans le cas des sulfonates, au niveau de la liaison C-O ou de la liaison S-O⁵⁷. Dans ce dernier cas, c'est le phénol qui est obtenu après hydrolyse.

Ce problème de peu d'importance dans le cas des triflates est beaucoup plus marqué dans celui des mésylates, beaucoup moins réactifs que les chlorures correspondants. Ces derniers ont également fait l'objet de tentatives de synthèse d'organozinciques en employant le **Mode opératoire 4** page 58. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 17** ci-après.

Entrée	ArOMs	CoBr ₂ (bpy) (éq.)	Zn (éq.)	Temps final (h)	Ar-H ^a	Ar-OMs ^a	Ar-ZnOMs ^a	ArOH ^a	Ar-Ar ^a	
1	PhOMs	0,1	3	72	-	100	-	-	-	
2	4-EtO ₂ CPhOMs	0,2	1,95	21	8	17	1	74	0	
3	4-NCPhOMs	0,1	3	24	3	0	19	78	0	
4	4-MeCOPhOMs	0,1	3	8	51	0	36	13	0	
Tableon 17 Sunthèse d'anna aria signes à partir des ArOMs (avient Made anératoire 4 ages 59)										

 Tableau 17. Synthèse d'organozinciques à partir des ArOMs (suivant Mode opératoire 4 page 58).

 ^a Rdt CPG par rapport à AOMs initial.

L'examen des résultats permet de se rendre compte que même avec une augmentation de la quantité de poudre de zinc (entrées 1, 3 et 4) ou de catalyseur (entrée 2), les réactions sont lentes. Dans le cas du mésylate de phényle (entrée 1), le substrat n'est même pas consommé. Dans les autres cas, la proportion d'organozincique est assez décevante, le produit majoritaire obtenu étant souvent le phénol correspondant (entrées 2 et 3), ou, exceptionnellement, le ArH (entrée 4). La méthode, bien qu'efficace avec les chlorures et les triflates, ne permet donc pas d'activer de façon satisfaisante les mésylates. De même, le trifluoroacétate de phényle n'aboutit qu'au phénol, et l'acétate de phényle n'est pas consommé.

⁵⁷ T. William Bentley dans *The Chemistry of Functional Groups : the Chemistry of Sulfonic Acids, Esters and their Derivatives*, édité par S. Patai et Z. Rappoport. John Wiley and Sons : New York, **1991**, pp 671-696.

4. Conclusion sur la généralisation de la méthode

Il a été constaté que l'optimisation des conditions de la réaction résultant de l'étude des paramètres expérimentaux n'était valable que pour le substrat sur lequel cette étude avait été réalisée. Néanmoins, la connaissance de la réaction acquise au cours de ce travail a permis une réévaluation rapide des conditions pour un certain nombre de chlorures aromatiques fonctionnalisés. De plus, la méthode est également applicable dans le cas des triflates aromatiques, mais révèle ses limites pour ce qui est des mésylates pour lesquels, semble-t-il, l'addition oxydante de la liaison C-O est en compétition avec celle de la liaison S-O.

Conclusion sur la synthèse d'organozinciques aromatiques à partir de substrats peu réactifs

Nous avons montré qu'il était possible d'activer de façon généralement satisfaisante les chlorures et triflates aromatiques en employant la 2,2'-bipyridine comme ligand du cobalt. Associé à un mélange de solvants acétonitrile/pyridine, ce système permet l'insertion d'une espèce de bas degré d'oxydation dans la liaison C-X de façon vraisemblablement plus rapide que dans le cas où ce ligand n'est pas utilisé.

Néanmoins, les mécanismes sous-tendant ce système catalytique restent peu compris. L'exemple du 4-chlorobenzonitrile, en particulier, pour lequel une addition oxydante compétitive semble se produire au niveau de la liaison C-CN, est à ce titre particulièrement intéressant, puisqu'il implique la présence d'un catalyseur possédant une réactivité particulière. Faut-il conclure, sur la foi de ces résultats, qu'une espèce plus réductrice — donc plus riche en électrons — que le cobalt(I) « traditionnel » est formée ? Le champ d'investigation sur ce point reste vaste.

Gardons également à l'esprit que la synthèse des organozinciques n'est pas une fin en soi : il s'agit de pouvoir ensuite effectuer des réactions de couplage efficaces à partir des composés formés. La suite de ce manuscrit traitera plus en détail des possibilités existantes pour nos organométalliques formés par catalyse au cobalt. Il n'en reste pas moins que les résultats exposés ici constituent la première synthèse d'espèces organozinciques à partir des triflates — et dans une moindre mesure, des mésylates — aromatiques.

PARTIE III. REACTIONS DE FORMATION DE LIAISONS CARBONE-CARBONE PAR CATALYSE AU COBALT

INTRODUCTION

Au cours de la partie précédente a été abordé le problème de l'activation des halogénures et pseudo-halogénures aromatiques à l'aide d'une catalyse par le cobalt sous l'angle de la formation de l'organozincique. Cependant, cette réaction a pour principal intérêt la formation de liaisons carbone-carbone par couplage ultérieur. Dans ce cadre, les organozinciques possèdent, comme évoqué précédemment, deux avantages principaux :

- Comme la plupart des organométalliques, ils permettent d'obtenir des réactions régiospécifiques du point de vue du substrat de départ, dans la mesure où le carbone servant de centre réactionnel est activé de façon exclusive par inversion de polarité.
- Ils sont inertes vis-à-vis de nombreuses fonctionnalités courantes à température ambiante, ce qui les rend particulièrement intéressants, entre autres, dans le cadre de synthèses multiétapes.

Il a également déjà été souligné que la faible réactivité des organozinciques pouvait être exaltée en présence du complexe de métal de transition adéquat^{23,24,33}. Divers travaux montrent que les complexes de cobalt, à ce titre, peuvent catalyser des réactions impliquant des organozinciques^{58,59,60,61} (voir également **Annexe 1, Chapitre II.C**, page 29). Ces résultats concordent avec ceux obtenus au laboratoire dans le cadre de la synthèse de cétones aromatiques par couplage des organozinciques aromatiques avec les chlorures d'acide^{43,62} (**Schéma 27**).



Schéma 27. Couplage d'organozinciques aromatiques avec les chlorures d'acide (réf. 43,62).

⁵⁸ A. Devasagayaraj, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8411-8414.

⁵⁹ C.K. Reddy, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1996**, 35, 1700-1701.

⁶⁰ (a) G. Cahiez, H. Avedissian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6159-6162. (b) H. Avedissian, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6163-6166.

⁶¹ (a) F.F. Kneisel, Y. Monguchi, K.M. Knapp, H. Zipse, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4875-4879. (b) K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5374-5375.

⁶² H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8199-8202.

Cependant, il a également été démontré que les rendements isolés pour cette réaction restaient satisfaisants, de façon surprenante, *sans ajout de catalyseur*. Les ArZnBr synthétisés par catalyse au cobalt présentaient donc une réactivité supérieure à celle d'espèces équivalentes obtenues par des voies plus usuelles⁴³.

Notre préoccupation était donc double. Il s'agissait, d'une part, de mettre au point de nouvelles réactions de formation de liaisons carbone-carbone en employant une catalyse à l'aide d'un complexe de cobalt — dans l'étape d'activation et si possible dans l'étape de couplage. Le second objectif était de tenter d'expliquer la réactivité particulière des organozinciques synthétisés par nos méthodes.

Seront donc étudiées dans cette partie les réactions de couplage entre organozinciques issus de dérivés bromés et chlorés avec divers substrats non aromatiques. Les couplages avec des halogénures aromatiques seront quant à eux abordés sous le double aspect du couplage d'organozinciques et du couplage direct de deux halogénures aromatiques.

CHAPITRE I. REACTION DES ORGANOZINCIQUES AROMATIQUES PREPARES PAR CATALYSE AU COBALT A PARTIR DES DERIVES BROMES

Résumé. Les ArZnBr issus des ArBr suivant les méthodes développées dans la Partie II ont pu être couplés avec divers substrats.

Parmi ceux-ci, les anhydrides d'acide autorisent des réactions en deux étapes mais également, de façon plus originale, en introduisant tous les réactifs en même temps (procédure de type Barbier). Les rendements isolés en cétones aromatiques sont alors de 30-79% en fonction des substituants.

En outre, la comparaison des réactivités d'organozinciques, préparés suivant différentes voies de synthèse, vis-à-vis de l'anhydride acétique, permet d'avancer des hypothèses quant aux causes de la réactivité particulière de ces espèces lorsqu'elles sont préparées par catalyse au cobalt.

D'autres réactions de couplages avec des substrats tels que CF_3Br ou des époxydes, enfin, ont par contre donné des résultats plus nuancés.

Introduction

Le premier type de réaction auquel nous nous sommes intéressés est le couplage d'organozinciques aromatiques issus des dérivés bromés correspondants avec divers électrophiles non aromatiques. Parmi les réactions étudiées à partir des ArZnBr, l'exemple de la synthèse de cétones aromatiques à l'aide d'anhydrides d'acide illustre la démarche suivie et aboutit à des résultats intéressants — notamment la mise au point d'une méthode de synthèse *concertée* originale. D'autres types de réactions donnant des résultats plus nuancés sont également décrits.

A. Réactions avec les anhydrides d'acide

Les organozinciques aromatiques synthétisés par catalyse au cobalt à partir des dérivés bromés correspondants peuvent être couplés à des chlorures d'acide, avec ou sans ajout de catalyseur^{43,62} (**Schéma 27** page 65). Cependant, il était impossible, dans cette réaction, de réaliser le couplage en une seule étape, c'est-à-dire en introduisant en même temps halogénure aromatique et chlorure d'acide, suivant une procédure de type Barbier. Ceci est vraisemblablement dû à la décomposition des chlorures dans le milieu réactionnel avant que la réaction de couplage n'ait lieu. L'utilisation des anhydrides d'acide, moins réactifs, a donc été envisagée dans ce but.

Après quelques rappels bibliographiques portant sur les diverses voies de synthèse de cétones aromatiques à partir d'organométalliques, seront exposés les résultats obtenus dans le cadre de cette réaction.

1. Rappels bibliographiques : cétones aromatiques à partir d'organométalliques

La réaction d'un organométallique avec un dérivé d'acide carboxylique est une voie intéressante pour réaliser l'acylation d'un noyau aromatique de façon sélective⁵, vis-à-vis, par exemple, de la réaction de Friedel-Crafts⁶³. La brève discussion qui suit s'intéressera exclusivement à ce type de réaction, en tentant de prendre en compte les avantages et inconvénients des divers types d'organométalliques utilisés.

a. Organomagnésiens et organolithiens

Les difficultés de synthèse posées par les organomagnésiens et organolithiens aromatiques fonctionnalisés, du fait de leur réactivité importante vis-à-vis de nombreux groupements, ont déjà été évoquées (voir **Partie I**, **§B.3**, page 20). Le problème se pose d'autant plus lorsqu'il s'agit de réaliser une acylation, puisque la fonction cétone introduite peut subir une addition nucléophile de la part de ces organométalliques.

⁶³ Friedel-Crafts and Related Reactions, édité par G.A. Olah. Interscience Publishers, John Wiley and Sons : New York, **1963**, Vol. 1-4.

De fait, les exemples répertoriés de couplage entre organolithiens et chlorures d'acide sont rares et relativement limités⁵. Par contre, les organomagnésiens peuvent être couplés avec les mêmes chlorures d'acide à condition de travailler à basse température⁶⁴ (**Schéma 28**). Cette précaution permet d'éviter les réactions de polyaddition aboutissant à des alcools secondaires ou tertiaires.



Schéma 28. Couplage entre organomagnésiens aromatiques et chlorures d'acide à basse température (réf. 64a).

Bien que cette réaction n'ait été originellement décrite qu'avec peu de groupements fonctionnels, elle devrait pouvoir être facilement étendue en employant les méthodologies de synthèse d'organomagnésiens fonctionnalisés par échange halogène-métal précédemment décrites (voir **Partie I, §Chapitre I.C.1**, page 14). Notons qu'il est également possible de synthétiser des cétones aromatiques par cette voie en utilisant un catalyseur basé sur un complexe de fer ou de nickel, à température ambiante⁶⁵, ou encore en effectuant des réactions à basse température avec des cyanures d'aroyle⁶⁶.

De façon générale, les organomagnésiens semblent donc plus avantageux que les organolithiens pour effectuer des acylations. Ils ne peuvent cependant être utilisés dans des réactions de ce type qu'à la condition de travailler à basse température ou d'employer un catalyseur.

b. Organomanganeux et organocuprates

Les organomanganeux et les organocuprates tolèrent une gamme de groupements fonctionnels plus importante que les organomagnésiens et organolithiens. Leur inertie vis-à-vis des cétones, notamment, peut être exploitée pour effectuer des réactions de couplage avec des chlorures ou anhydrides d'acide. Les voies les plus employées pour préparer ces organométalliques sont la

⁶⁴ (a) F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4303-4306. (b) M.K. Erbele, G.G. Kahle, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2303-2304.

⁶⁵ (a) V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3677-3680. (b) V. Fiandanese, G. Marchese, V. Martina, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4805-4808. (c) C. Cardellicchio, V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2053-2056.

⁶⁶ C. Duplais, F. Bures, I. Sapountzis, T.J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 2968-2970.

transmétallation d'un dérivé organomagnésien ou organolithien à basse température^{21,67}, bien que les cuprates puissent également être formés à partir des organozinciques^{22,29d,35,68}. Les limitations de ce type de synthèse sont donc généralement celles des organométalliques de départ (voir pour de plus amples détails l'**Annexe 1**, **Chapitre I.C**, page 14). Quoi qu'il en soit, ces composés réagissent à des températures modérément basses (-20° C à 0° C) avec les chlorures d'acide, sans qu'il soit nécessaire d'ajouter de catalyseur^{69,70,71} (**Schéma 29**).



Schéma 29. Couplage entre organomanganeux/cuprates aromatiques et chlorures d'acide (réf.69-71).

L'avantage des organomanganeux et des organocuprates sur les dérivés lithiens ou magnésiens est donc leur meilleure tolérance vis-à-vis des cétones, ce qui permet d'envisager des réactions de couplage à des températures plus élevées. Cependant, la difficulté de préparation de ces organométalliques en série aromatique fonctionnalisée fait que ceux-ci ne présentent, dans le cas qui nous intéresse, qu'un intérêt relatif vis-à-vis des organométalliques plus réactifs déjà cités.

c. Organostannanes, acides boroniques, organozinciques

Le développement de la catalyse par des métaux de transition a entraîné de nombreux progrès dans les réactions de couplage, y compris dans le cas qui nous intéresse. Le nickel, et plus encore le palladium s'avèrent être des métaux adaptés à ce type de voie de synthèse. Ainsi, des organométalliques peu réactifs tels que les organozinciques, les organostannanes et les acides boroniques peuvent être couplés à des chlorures ou des anhydrides d'acide suivant les procédures dites, respectivement, de Negishi²⁴, Stille⁷² et Suzuki⁷³ (**Schéma 30**).

⁶⁷ S. Karagöz, D.K. Astley, S.T. Astley, Appl. Organomet. Chem. 2000, 14, 341-344.

⁶⁸ R.D. Rieke, J.D. Brown, X. Wu, Synth. Commun. **1995**, 25, 3923-3930.

⁶⁹ (a) I. Klement, H. Stadtmüller, P. Knochel, G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1927-1930. (b) G. Cahiez, B. Laboue, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3545-3546.

⁷⁰ (a) G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *Synthesis* **1977**, 130-133. (b) G. Friour, G. Cahiez, J. F. Normant, *Synthesis* **1984**, 37-40. (c) G. Friour, G. Cahiez, J. F. Normant, *Synthesis* **1985**, 50-54.

⁷¹ B.H. Lipshutz, S. Sengupta, Org. React. **1992**, 41, 135-631.

⁷² J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1986**, 25, 508-524.

⁷³ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.



$$\begin{split} MX &= SnMe_3, \ ZnX, \ B(OR)_2\\ Mt &= Ni(0), \ Ni^{II}, \ Pd(0), \ Pd^{II} \end{split}$$

Schéma 30. Couplage entre un organométallique et un chlorure d'acide, catalysé par un complexe de Ni ou Pd.

Les organostannanes permettent d'effectuer les réactions de couplage avec les chlorures d'acide à $25^{\circ}C^{72}$. Quant aux acides et esters boroniques⁷⁴, ils peuvent être employés dans ce type de réaction à température ambiante avec les chlorures d'acide, ou à 60-80°C avec les anhydrides d'acide (**Schéma 31**).



Schéma 31. Synthèse de cétones aromatiques à partir d'organoboranes (réf. 74).

Notons également qu'une méthode récente exploite la stabilité des acides boroniques vis-à-vis des acides pour effectuer la réaction de couplage directement à partir de l'acide carboxylique correspondant, en présence d'une quantité catalytique d'anhydride acétique^{74c}.

Les deux types d'organométalliques possèdent les mêmes avantages en termes de stockage et de tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels, mais la toxicité des sels d'étain formés en quantité stoechiométrique au cours de la réaction fait que les organostannanes sont de moins en moins employés. D'autre part, la synthèse d'organostannanes et d'acides boroniques aromatiques doit passer soit par la transmétallation d'un dérivé organolithien ou magnésien, soit par réaction d'un ArX avec un dimère de type $(R_3Sn)_2$ ou $[(RO)_2B]_2$ en présence d'un complexe de palladium, avec dans ce dernier cas, des contraintes liées au coût de la méthode^{75,76} (voir à ce sujet l'**Annexe 1, Chapitre I.C.2**, page 17).

⁷⁴ Réactions des acides boroniques avec les chlorures d'acide : (a) M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3109-3112. (b) N. A. Bumagin, D. N. Korolev, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3057-3060. Réactions des acides boroniques avec les anhydrides d'acide : (c) L.J. Gooβen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* 3254-3267. (d) R. Kakino, S. Yasumi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 137-148. (e) L. J. Gooβen, K. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3458-3460.

 ⁷⁵ (a) M. Kosugi, K. Shimizu, A. Ohtani, T. Migita, *Chem. Lett.* 1981, 829-830. (b) H. Azizian, C. Earborn, A. Pidcock, *J. Organomet. Chem.* 1981, 215, 49-58. (c) A.N. Kashin, I.G. Bumagina, A.N. Bumagin, I.P. Bakunin, *Zh. Org. Khim.* 1981, 17, 905-911.

Si les organozinciques, contrairement aux cas précédemment cités, ne sont pas isolables, leur réactivité est en général plus importante, permettant d'effectuer les réactions efficacement à température ambiante. La réaction dite de Negishi s'effectue ainsi avec 1 à 5% de catalyseur en fonction du complexe métallique et des substrats employés^{24,77} (**Schéma 32**).



Schéma 32. Synthèse de cétones aromatiques à partir d'organozinciques (réf. 24).

Signalons également que quelques exemples de catalyse de cette réaction par un sel de cobalt(II), notamment dans le cas de diorganozinciques aliphatiques, existent⁵⁹.



Schéma 33. Acylation de di-organozinciques aliphatiques (réf. 59).

d. Conclusion

De nombreuses méthodes efficaces de synthèse de cétones aromatiques employant des organométalliques, avec ou sans catalyse, ont été décrites. Cependant, les deux principaux problèmes posés par ces méthodes sont la formation de l'organométallique suivant une voie générale permettant des fonctionnalisations variées à température ambiante, et l'emploi de catalyseurs à base de nickel ou de palladium, pour des raisons de coût ou de toxicité. D'autre part, peu de méthodes décrites sont susceptibles de se dérouler suivant une procédure de type Barbier, c'est-à-dire en introduisant en même temps l'halogénure aromatique et le dérivé d'acide carboxylique. Il était donc pertinent de tenter de réaliser des réactions de ce type à partir des organozinciques dont la synthèse est décrite dans le Chapitre I de la Partie II.

⁷⁶ (a) T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3447-3450. (b) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, J. Org. Chem. **1995**, 60, 7508-7510. ⁷⁷ A. Saiga, K.M. Hossain, K. Takagi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4629-4632.
2. Couplages avec les anhydrides d'acide

Les réactions de couplage entre organozinciques et chlorures d'acide n'aboutissent pas à la formation du produit de couplage lorsque les réactifs sont introduits au cours d'une seule et même étape⁴³. Ceci a été attribué à la possible réaction du chlorure d'acide avec le cobalt(I) formé *in situ*. Il a pu être montré au cours d'une étude préliminaire que les chlorures d'acide se décomposaient effectivement sous l'action du cobalt(I), alors que les anhydrides d'acide étaient stables dans le milieu réactionnel (voir **Partie Expérimentale**, page 146). Ce résultat nous a conforté dans l'idée qu'il était possible de réaliser ces réactions suivant un procédé de type Barbier à l'aide des anhydrides.

a. Réaction en deux étapes

Il s'agissait, avant d'étudier les couplages en une seule étape, de vérifier que le couplage entre organozinciques aromatiques formés par catalyse au cobalt et anhydrides d'acide était possible et efficace. La réaction envisagée est présentée sur le **Schéma 34** ci-après.

$$\operatorname{CoBr}_{2}(0,05 \text{ éq.}) + \operatorname{Zn}(1,5 \text{ éq.}) \xrightarrow[GF]{1} \operatorname{AllyICI}(0,15 \text{ éq.}) \xrightarrow[GF]{1} \operatorname{AllyICI}(0,15 \text{ éq.}) \xrightarrow[GF]{1} \operatorname{CH}_{3}\operatorname{CN}, \operatorname{CF}_{3}\operatorname{CO}_{2}\operatorname{H}, \operatorname{t.a.} \xrightarrow[GF]{1} \operatorname{eq.} \xrightarrow[GF]{1} \operatorname{CnBr} \xrightarrow{(\operatorname{Me})_{2}} \operatorname{CnBr} \operatorname{CnBr} \xrightarrow{(\operatorname{Me})_{2}} \operatorname{CnBr} \operatorname{CnBr} \xrightarrow{(\operatorname{Me})_{2}} \operatorname{CnBr} \operatorname{CnBr} \xrightarrow{(\operatorname{Me})_{2}} \operatorname{CnBr} \operatorname{CnBr} \operatorname{CnBr} \xrightarrow{(\operatorname{Me})_{2}} \operatorname{CnBr} \operatorname{C$$

Schéma 34. Synthèse de cétones aromatiques à l'aide de l'anhydride acétique, en deux étapes.

La réaction a été menée dans les conditions optimisées du **Mode opératoire 2** page 44, en ajoutant dans une seconde étape un léger excès (1,1 équivalent) d'anhydride acétique. Les résultats obtenus avec les trois substrats testés sont réunis dans le **Tableau 18** ci-après.

Entrée	Substrat bromé	ArZnBr (%) ^a	Temps de réaction ^b	Produit	Rendement isolé (%) ^c		
1	4-MeOPhBr	85	1h	4-MeOPhCOMe	71		
2	4-NCPhBr	83	2h	4-NCPhCOMe	53		
3	3-F ₃ CPhBr	94	2h	3-F ₃ CPhCOMe	76		
Tableau 18. Synthèse de cétones aromatiques à l'aide de l'anhydride acétique, en deux étapes.							

^a Rendement CPG par rapport à ArBr. ^b Après addition de l'anhydride. ^c Par rapport à ArBr

La 1-(4-méthoxyphényl)éthanone (entré 1), le 4-acétylbenzonitrile (entrée 2) et la 1-(3-trifluorométhyl)éthanone (entrée 3) ont ainsi pu être synthétisés en deux étapes par cette méthode, avec des rendements isolés corrects, en 1 à 2 heures. Il est intéressant de constater les bons résultats obtenus dans le cadre de cette réaction de couplage, alors qu'aucun catalyseur supplémentaire n'est ajouté. Nous avons donc cherché à expliquer cette réactivité particulière des organozinciques synthétisés par catalyse au cobalt.

Une étude par RMN des espèces présentes en solution a notamment été entreprise, sans qu'il soit possible d'en dégager une conclusion nette (voir **Annexe 2**). D'autre part, la réactivité de divers organozinciques préparés par catalyse au cobalt et par synthèse magnésienne a été évaluée en réalisant un couplage avec l'anhydride acétique, dans des conditions identiques de concentration, de solvant et de température. C'est cette dernière série d'expériences qui est exposée dans le paragraphe suivant.

b. Comparaison de la réactivité d'organozinciques vis-à-vis de Ac₂O

Le bromure de 4-anisylzinc a été synthétisé par catalyse au cobalt à l'aide du **Mode opératoire 2** page 44, avant que le milieu réactionnel ne soit dilué à l'aide de THF (1/1 en volume par rapport à l'acétonitrile) pour aboutir à une solution de concentration 0,5 mol.L⁻¹ en aromatique. L'anhydride acétique est alors ajouté (**Schéma 35**).



Schéma 35. Réaction en deux étapes entre le 4-bromoanisole et l'anhydride acétique (voie « cobalt »).

Le même composé a été synthétisé à partir de l'organomagnésien correspondant, dans le THF, à une concentration de 1 mol.L⁻¹, puis dilué dans un volume d'acétonitrile avant ajout de l'anhydride acétique (**Schéma 36**). Ainsi les influences du solvant et de la concentration sur la réaction sont-elles éliminées de la discussion.



Schéma 36. Réaction en deux étapes entre le 4-bromoanisole et l'anhydride acétique (voie « magnésienne »).

Le composé organozincique symétrique (Ar₂Zn), synthétisé en ajoutant non pas un mais un demi-équivalent de ZnBr₂, a également été testé dans ces réactions. Les résultats comparés de ces réactions sont rassemblés dans le **Tableau 19** ci-après.

Entrée	Organozincique (méthode de synthèse)	Ajout de CoBr ₂ ^a	Temps de réaction ^b	Rdt en ArCOMe (% CPG) ^c
1	4-MeOPhZnBr (Co)	non	23h	76
2	4-MeOPhZnBr (Mg)	non	20h	28
3	4-MeOPhZnBr (Mg)	5%/ArBr	30'	90
4	(4-MeOPh) ₂ Zn (Mg)	non	23h	50
Tabl	eau 19. Comparaison des réacti	vités d'organozincia	ues préparés suivant diff	érentes méthodes.

^a En même temps que l'anhydride. ^b Après addition de l'anhydride. ^c Par rapport à l'organozincique.

Les résultats montrent et confirment qu'un organozincique préparé par catalyse au cobalt (entrée 1) présente une réactivité supérieure à celle de composés couplés en l'absence de cobalt, qu'ils soient mixtes ou symétriques (entrées 2 et 4). Cependant, lorsque 5% de CoBr₂ sont ajoutés à cet organozincique sans cobalt (entrée 3), la réaction de couplage est plus rapide que dans le cas de l'entrée 1. Il faut signaler pour compléter la discussion que l'analyse électrochimique d'un ArZnBr synthétisé par catalyse au cobalt révèle la présence d'ions cobalt(II) en solution, bien qu'il soit difficile de les doser avec précision. Ainsi, l'interprétation qui peut être donnée à ces résultats est que la réactivité originale des organozinciques aromatiques préparés par catalyse au cobalt dans l'acétonitrile est vraisemblablement due à la présence d'ions cobalt en fin de réaction, mais que le catalyseur est déjà en grande partie épuisé lorsque l'anhydride est ajouté au milieu réactionnel.

Ceci expliquerait que la réaction de l'entrée 1 du **Tableau 19** soit plus lente que celle de l'entrée 3. L'hypothèse de l'existence d'un intermédiaire réactif catalytique, promu par la présence de complexes de cobalt en solution, paraît à ce titre vraisemblable et conforme à la réalité expérimentale. Néanmoins, le ou les mécanismes d'action du cobalt n'ont pas encore été élucidés,

bien que des hypothèses puissent être formulées (voir **Annexe 3**). Si l'espèce réactive n'est pas l'organozincique mais un organocobalt quelconque, la question de l'utilité de synthétiser l'organométallique stable peut être posée. Ceci constitue un argument supplémentaire en faveur de l'utilité du couplage en une étape entre aromatiques bromés et anhydrides d'acides.

c. Couplage en une seule étape

i. Mise au point

La réaction envisagée est présentée sur le Schéma 37 ci-après.

$$CoBr_{2} (0.05 \text{ eq.}) + Zn (1.5 \text{ eq.}) = \frac{1) \text{AllylCl } (0,15 \text{ éq.})}{2} \xrightarrow[GF]{H_{3}CN, CF_{3}CO_{2}H, t.a.}} \xrightarrow[GF]{O} = \frac{1}{1,1 \text{ éq.}} \xrightarrow[GF]{O} = \frac$$

Schéma 37. Synthèse en une seule étape de cétones aromatiques.

L'idée était donc d'exploiter la réactivité modérée des anhydrides d'acide pour effectuer la réaction dans les conditions du **Mode opératoire 2**, mais en introduisant aromatique bromé et anhydride d'acide au cours d'une seule et même étape, en espérant que la formation de l'organozincique et l'addition sur l'anhydride acétique seraient plus rapides que la décomposition de ce dernier. La réaction a tout d'abord été mise au point sur les aromatiques bromés déjà employés ci-avant et l'anhydride acétique. Les résultats sont regroupés dans le **Tableau 20** ci-dessous.

Entrée	Substrat bromé	CoBr ₂ (éq. / ArBr)	Temps de réaction	Produit	Conversion (% / ArBr)	Rendement CPG (% / ArBr)
1	4-MeOPhBr	0,05	2h	4-MeOPhCOMe	96	81
2	4-NCPhBr	0,05	2h	4-NCPhCOMe	99	70
3	3-F ₃ CPhBr	0,05	6 jours	3-F ₃ CPhCOMe	63	45
4	3-F ₃ CPhBr	0,075	29h	3-F ₃ CPhCOMe	85	74
5	3-F₃CPhBr	0,1	6h	3-F ₃ CPhCOMe	97	87
	Tableau 20	. Synthèse de	cétones arom	natiques en une seule	étape : mise au p	oint.

Comme lors de la méthode en deux étapes, la réaction fonctionne bien avec le 4-bromoanisole (entrée 1) et le 4-bromobenzonitrile (entrée 2). Les produits de couplage correspondants sont en effet obtenus en un temps raisonnable de deux heures, avec des rendements CPG corrects.

En revanche, le 3-bromotrifluorotoluène (entrée 3) n'est consommé qu'à hauteur de 63% après six jours de réaction, dans les mêmes conditions expérimentales. Il a été avancé, pour expliquer ce phénomène, que l'insertion du cobalt(I) dans la liaison carbone-brome entrait dans ce cas en compétition avec celle dans la liaison carbone-oxygène de l'anhydride. La solution qui a donc été trouvée pour remédier à ce problème a été d'augmenter la teneur en catalyseur employée. Il faut rappeler que dans le cadre des conditions expérimentales mises au point (voir **Partie II, Chapitre I.B.1**, page 40), la proportion de chlorure d'allyle doit toujours être de 3 équivalents par rapport au cobalt, et celle de zinc de 1,3 équivalents vis-à-vis de la quantité totale d'halogénures, (bromure aromatique + chlorure d'allyle) utilisés. Ces ajustements faits, il a été constaté qu'avec 7,5% (entrée 4), et surtout avec 10% (entrée 5) de CoBr₂, la réaction était plus rapide et aboutissait à un meilleur rendement en produit de couplage. Néanmoins, elle reste plus lente que son équivalent en deux étapes (entrée 3 du **Tableau 18** page 73) dans ce dernier cas.

La preuve a donc été faite que cette méthode de synthèse est viable. Elle a donc pu être appliquée à un nombre plus important de substrats bromés et d'anhydrides différents, en adaptant la quantité de cobalt utilisée suivant les cas.

ii. Généralisation

Les résultats obtenus pour les substrats en série *para*, couplés à l'anhydride acétique, sont rassemblés dans le **Tableau 21** ci-après.

Entrée	Substrat bromé	CoBr ₂ (éq. / ArBr)	Temps de réaction	Produit	Conversion CPG ^a	Rendement isolé ^a
1	4-MeOPhBr	0,05	2h	4-MeOPhCOMe	96	67
2	4-NCPhBr	0,05	2h	4-NCPhCOMe	99	54
3	4-EtO ₂ CPhBr	0,05	1h	4-EtO ₂ CPhCOMe	63	62
4	4-MeCOPhBr	0,05	30'	4-MeCOPhCOMe	100	-
5	4-F ₃ CPhBr	0,1	4h	4-F ₃ CPhCOMe	94	61
6	4-FPhBr	0,1	22h	4-F ₃ CPhCOMe	100	69
Та	bloon 21 Synthèse	da cátoras a	comotiques er	una coulo átono · A	Dr nara ot onbud	rida agótiqua

Tableau 21. Synthèse de cétones aromatiques en une seule étape : ArBr *para* et anhydride acétique.

^a Pourcentages par rapport à ArBr

Aucune optimisation n'a été nécessaire pour le 4-bromoanisole (entrée 1), le 4-bromobenzonitrile (entrée 2) et le 4-bromobenzoate d'éthyle (entrée 3), dans la mesure où ces substrats permettent de former le produit de couplage attendu avec un rendement moyen à correct, en des temps de réaction d'une à deux heures. Dans le cas de la 4-bromoacétophénone (entrée 4), substrat déjà problématique dans le cas de la synthèse d'organozinciques, des problèmes de dosage CPG et de purification du produit sont constatés, sans qu'il soit possible de fournir d'explication satisfaisante à ce phénomène. Enfin, pour ce qui est du 4-bromotrifluorotoluène (entrée 5) et du 4-bromofluorobenzène (entrée 6), il a été nécessaire d'augmenter la teneur en catalyseur jusqu'à 10% pour aboutir à des taux de conversion et des rendements corrects.

Les trois substrats fonctionnalisés en *para* donnant les meilleurs résultats dans ces réactions ont également été couplés aux anhydrides valérique et benzoïque. Le détail de ces expériences est donné dans le **Tableau 22** ci-après.

Entrée	Substrat bromé	Anhydride d'acide	CoBr ₂ (éq. / ArBr)	Temps de réaction	Produit	Conversion CPG ^a	Rendement isolé ^a
1	4-MeOPhBr	(C ₄ H ₉ CO) ₂ O	0,05	8h	4-MeOPhCOC ₄ H ₉	98	79
2	4-MeOPhBr	(PhCO) ₂ O	0,05	6h	4-MeOPhCOPh	100	46
3	4-NCPhBr	(C ₄ H ₉ CO) ₂ O	0,05	20h	4-NCPhCOC ₄ H ₉	100	76
4	4-NCPhBr	(PhCO) ₂ O	0,1	30h	4-NCPhCOPh	100	30
5	4-EtO ₂ CPhBr	(C ₄ H ₉ CO) ₂ O	0,05	4h	4-EtO2CPhCOC4H9	98	78
6	4-EtO ₂ CPhBr	(PhCO) ₂ O	0,075	20h	4-EtO ₂ CPhCOPh	100	33
Та	hleau 22 Synth	nèse de cétones	aromatia	ues en une sei	ule étane · ArBr <i>nara</i> e	t autres anhvdri	des

Tableau 22. Synthèse de cétones aromatiques en une seule étape : ArBr *para* et autres anhydrides.

^a Pourcentages par rapport à ArBr

Avec l'anhydride valérique, les rendements sont bons dès 5% de catalyseur, quel que soit le substrat bromé considéré (entrées 1, 3 et 5). Les temps de réaction sont néanmoins allongés vis-àvis des réactions avec l'anhydride acétique. Par contre, avec un anhydride peu réactif tel que l'anhydride benzoïque, il a été nécessaire d'augmenter la proportion de $CoBr_2$ pour le 4-bromobenzonitrile (entrée 4) et le 4-bromobenzoate d'éthyle (entrée 6) afin d'aboutir à un taux de conversion de 100%. Ceci n'a pas eu d'effet notable sur le rendement puisque dans les trois cas considérés (entrées 2, 4 et 6), les réactions avec l'anhydride benzoïque aboutissent à la formation de quantités relativement faibles (30 à 46%) de produit de couplage. Les cétones symétriques ArCOAr et PhCOPh sont les principaux sous-produits de ces réactions. La formation de ces deux composés, due à la présence de cobalt, est discutée plus avant dans la **Partie Expérimentale**, page 146.

La réaction a également été étendue à des aromatiques bromés fonctionnalisés en *méta*, uniquement couplés, cette fois, à l'anhydride acétique (**Tableau 23**).

Entrée	Substrat bromé	CoBr ₂ (éq. / ArBr)	Temps de réaction	Produit	Conversion CPG ^a	Rendement isolé (Rdt CPG %) ^a	
1	3-MeOPhBr	0,05	30'	3-MeOPhCOMe	97	72	
2	3-NCPhBr	0,075	24h	3-NCPhCOMe	61	34	
3	3-F ₃ CPhBr	0,10	6h	3-F ₃ CPhCOMe	98	71	
Tableau 23. Synthèse de cétones aromatiques en une seule étape : ArBr <i>méta</i> et anhydride acétique.							

^a Par rapport à ArBr initial.

Si la réaction du 3-bromoanisole avec l'anhydride acétique (entrée 1) donne de bons résultats dès 5% de CoBr₂, il en va autrement des autres dérivés *méta*. Le cas extrême est celui du 3-bromobenzonitrile dont le taux de conversion ne dépasse pas 61%, même en utilisant 10% de catalyseur au lieu des 7,5% décrits ici (entrée 2) — la réaction est alors simplement plus rapide. Le rendement isolé en produit de couplage n'est alors que de 34%. Les résultats obtenus avec le 3-bromotrifluorotoluène (entrée 3) ont déjà été décrits : signalons tout de même qu'un bon rendement isolé, de l'ordre de 70%, est obtenu.

Enfin, l'anhydride acétique a également été employé pour effectuer quelques couplages avec des dérivés *ortho*, ainsi qu'avec d'autres aromatiques bromés.

En série *ortho*, la réaction entre le 2-bromobenzonitrile et l'anhydride acétique n'aboutit qu'à la formation de 17% CPG de produit de couplage, même avec 10% de CoBr₂. De même, avec 5% de catalyseur, seuls 2% CPG de cétone sont obtenus dans le cas du 2-bromofluorobenzène. Enfin, avec le 2-bromoanisole, la même réaction aboutit à la formation de 29% CPG de produit de couplage avec une teneur en CoBr₂ de 5%.

Lors de la réaction entre le pentafluorobromobenzène (C_6F_5Br) et l'anhydride acétique seul l'organozincique est formé : le produit de couplage n'est jamais observé quelle que soit la quantité de CoBr₂ utilisée. Ceci est explicable par le caractère fortement attracteur du groupement C_6F_5 , qui induit une désactivation importante des organométalliques correspondants.

Enfin, la réaction entre le 1,4-dibromobenzène et 2 équivalents d'anhydride acétique pose les mêmes problèmes de dosage CPG que le couplage entre la 4-bromoacétophénone et ce même

anhydride, ce qui était prévisible dans la mesure où le produit attendu est le même dans les deux cas.

3. Conclusion sur les couplages avec les anhydrides d'acide

Le couplage en une seule étape entre un aromatique bromé et un anhydride d'acide dans les conditions de synthèse des organozinciques aromatiques fonctionne relativement bien en série *para* et *méta*, avec des anhydrides réactifs (acétique ou valérique), même s'il faut adapter les conditions expérimentales dans de nombreux cas. Inversement, en série *ortho*, la méthode semble assez peu efficace, de même que dans les autres cas particuliers étudiés.

De plus, il a été possible d'établir que la réactivité des organozinciques aromatiques préparés suivant les méthodes décrites ici était très vraisemblablement due à la présence de sels de cobalt résiduels. Ceci permet de rationnaliser un certain nombre de résultats intéressants obtenus dans le cadre d'autres réactions de couplage étudiées au laboratoire.

B. Autres réactions des ArZnBr

Des couplages à partir des ArZnBr autres que ceux qui impliquent les anhydrides d'acide ont également fait l'objet d'études dans le cadre de ce travail. Nous nous sommes ainsi intéressés aux réactions de couplages des organozinciques avec des époxydes, avec CF₃Br, ainsi qu'avec le dioxyde de carbone et deux produits fournis par la société Rhodia.

1. Couplages entre organozinciques aromatiques et époxydes

Les organozinciques n'ouvrent pas les époxydes dans le cas général^{20b} : il est nécessaire d'avoir recours, dans ce cas, à une catalyse par un sel de cuivre⁷⁸. Il nous a donc semblé opportun de vérifier si, comme dans le cas des anhydrides d'acide, les organozinciques synthétisés par catalyse au cobalt possédaient une réactivité particulière leur permettant d'effectuer ce type de couplage.

⁷⁸ B.H. Lipshutz, K. Woo, T. Gross, D.J. Buzard, R. Tirado, *Synlett* **1997**, 477-478.

Des essais ont donc été effectués avec l'organozincique obtenu à partir du 4-bromoanisole à l'aide du **Mode opératoire 2** page 44 (**Schéma 38**).



Schéma 38. Couplage entre l'organozincique du 4-bromoanisole et un époxyde.

Les essais effectués avec l'oxyde de propylène (R = Me) se sont révélés infructueux malgré l'ajout de catalyseur supplémentaire ainsi que de divers acides de Lewis décrits dans la littérature comme permettant d'ouvrir les époxydes (ZnBr₂, BF₃•Et₂O, TiCl₄, TMSCl)⁷⁹. A ce jour, aucune hypothèse n'a pu être avancée pour expliquer ce résultat.

Les expériences ont néanmoins été poursuivies en utilisant cette fois l'oxyde de styrène (R = Ph), toujours dans le cadre du **Mode opératoire 2** page 44, en ajoutant 1 équivalent d'époxyde au mélange. L'étude a montré que réaliser la réaction d'addition à 0°C, avec 5% de catalyseur supplémentaire, permettait d'obtenir jusqu'à 49% de rendement CPG. Le produit a été isolé et identifié par la RMN du proton par comparaison avec un spectre de référence⁸⁰. Il s'agit du composé suivant :



Il est intéressant de constater que l'ouverture de l'époxyde se fait exclusivement du côté le plus encombré. Néanmoins, les rendements obtenus sont encore trop faibles pour faire l'objet d'une généralisation.

2. Réaction avec CF₃Br

Dans le cadre de l'étude de la réactivité des organozinciques, nous nous sommes également intéressés à la synthèse de dérivés du trifluorométhyltoluène par couplage entre un organozincique

⁷⁹ F. Molnar, G. A. Luinstra, M. Allmendiger, B. Rieger, *Chem. Eur. J.* 2003, *9*, 1273-1280.

⁸⁰ S. K. Taylor, D. L. Clark, K. L. Heinz, S. B. Schramm, C. D. Westermann, K. K. Barnell, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 592-596.

aromatique et CF_3Br , ceci bien que la liaison C-Br dans ce composé soit polarisée dans le sens inverse des liaisons C-X classiques.

Il faut préciser que CF_3Br est un gaz à effet de serre dont l'utilisation est réglementée par le protocole de Montréal⁸¹. L'étude qui suit avait donc principalement pour nous un intérêt académique ; elle était notamment motivée par des études déjà menées au sein du laboratoire sur la trifluorométhylation des halogénures aromatiques à l'aide de ce composé⁸².

La réaction n'a fait l'objet d'une étude que dans le cas de l'organozincique du 4-bromoanisole, à température ambiante et sous 1 bar de CF_3Br (**Schéma 39**).



Schéma 39. Couplage entre le 4-bromoanisole et CF₃Br (Mode opératoire 2 page 44).

Une expérience a été effectuée sur 20 mmol de substrat bromé et les produits de la réaction ont été isolés après 3 jours de réaction.

La distribution des produits isolés, telle qu'elle a été déterminée par RMN du fluor-19, est donnée sur le **Schéma 40** ci-après.



Schéma 40. Produits du couplage entre 4-MeOPhZnBr et CF₃Br (rendements isolés).

Il est intéressant de constater que cette distribution de produits ne correspond pas à la réaction entre l'organométallique et CF₃Br, mais plutôt à une réaction de type Friedel et Crafts entre l'anisole (ArH) et CF₃Br. Le produit *para* est certes obtenu de façon majoritaire, mais ceci peut être

⁸¹ www.teap.org/REPORTS/REPORTS%20DOWNLOADS/HTOC94.pdf.

⁸² (a) J.M. Paratian, E. Labbé, S. Sibille, J. Périchon, J. Organomet. Chem. **1995**, 489, 137-143. (b) J.M. Paration, S. Sibille, J. Périchon, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1992**, 53-54.

dû à l'effet du substituant au niveau de l'anisole, lui-même formé par dégradation de l'organozincique.

Comme indiqué au début de ce paragraphe, l'étude systématique de cette réaction est compromise dans la mesure où il est difficile de se procurer CF₃Br et où l'avenir de son utilisation industrielle est incertain. Aucune étude n'a donc été menée pour tenter d'expliquer de façon plus précise la faible sélectivité observée.

3. Réactions diverses

L'organozincique du 4-bromoanisole a également fait l'objet de tentatives de couplage avec deux produits transmis par Rhodia, $CF_3CH_2OSO_2Me$ et MeO_2CCF_2Cl , mais aucun résultat n'a été obtenu, que ce soit à température ambiante, en chauffant à 50°C ou en ajoutant du CoBr₂ au milieu à hauteur de 5 à 10%. Il est à noter qu'il n'est également pas possible de former les organozinciques de ces composés dans les conditions du **Mode opératoire 2**.

De même, des couplages avec CO_2 ont été effectués. Il faut rappeler que la synthèse d'acides benzoïques fonctionnalisés, à partir de dioxyde de carbone et d'halogénures aromatiques, a pu être menée au laboratoire, par électrosynthèse, à l'aide d'une catalyse par un complexe de nickel^{44,83,84}. Cependant, dans notre cas, l'organozincique du 4-bromoanisole ne forme que 5% CPG de produit de couplage sous 6-8 bars de CO₂. En une seule étape, et toujours sous pression, la proportion d'acide 4-méthoxybenzoïque passe à 10%. Ces résultats préliminaires font actuellement l'objet d'études plus précises.

⁸³ J. Chaussard, J.C.-Follest, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, S. Sibille, M. Troupel, Synthesis 1990, 369-381.

⁸⁴ (a) M. Heintz, O. Sock, C. Saboureau, J. Périchon, M. Troupel, *Tetrahedron* **1988**, 44, 1631-1636. (b) G. Silvestri, S. Gambino, G. Filardo, A. Gulotta, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 979-980. (c) A. Jutand, S. Négri, A. Mosleh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1729-1730. (d) S. Torii, H. Tanaka, T. Hamatani, K. Morisaki, A. Jutand, F. Pflugger, J.-F. Fauvarque, *Chem. Lett.* **1986**, 169-172. (e) J.F. Fauvarque, C. Chevrot, A. Jutand, M. François, J. Périchon, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 264, 273-281. (f) M. Troupel, Y. Rollin, J. Périchon, *Nouv. J. Chim.* **1981**, 5, 621-625.

Conclusion sur le couplage des ArZnBr

Le couplage en une seule étape entre un aromatique bromé et un anhydride d'acide dans les conditions de synthèse des organozinciques aromatiques semble bénéficier d'un champ d'application important. Il est en effet possible, par ce biais, d'avoir accès à un grand nombre de cétones aromatiques fonctionnalisées suivant une voie simple et originale, avec des rendements bons à corrects dans la plupart des cas.

De plus, il a été possible d'établir que la réactivité des organozinciques aromatiques préparés suivant les méthodes décrites ici était très vraisemblablement dûe à la présence de sels de cobalt résiduels. Ceci permet de rationnaliser un certain nombre de résultats intéressants obtenus dans le cadre d'autres réactions de couplage étudiées au laboratoire.

Les autres réactions étudiées dans le cas des bromés souffrent soit d'un intérêt immédiat moindre, soit de rendements relativement faibles. Cependant, d'autres réactions de couplage à l'étude au sein de l'équipe ont abouti à des résultats intéressants.

Après avoir exploré les possibilités offertes par les dérivés bromés, il était pertinent de nous interroger sur la réactivité des organozinciques préparés à partir des chlorures aromatiques et des dérivés de phénol.

CHAPITRE II. REACTIONS DE COUPLAGE DES ORGANOZINCIQUES AROMATIQUES PREPARES PAR CATALYSE AU COBALT A PARTIR DE DERIVES PEU REACTIFS

Résumé. Les organozinciques synthétisés à partir des dérivés chlorés suivant le mode opératoire décrit dans la Partie II ont été couplés avec des dérivés d'acide carboxylique et des dérivés allyliques.

Les couplages avec des chlorures ou des anhydrides d'acide ne donnent aucun résultat, que ce soit en une ou deux étapes, sans que la cause de ce résultat ait pu être établie. Les couplages avec l'acétate ou le chlorure d'allyle, quant à eux, n'aboutissent dans l'exemple choisi qu'à 35% de rendement CPG dans les meilleures conditions.

Introduction

Les organozinciques préparés à partir de dérivés chlorés par des voies électrochimiques ont déjà fait l'objet de tentatives de couplage^{43,47b}. Cependant, il a été noté que la présence de pyridine semblait empêcher les réactions avec les chlorures d'acide. Seuls les couplages avec un iodure aromatique catalysés par un complexe de palladium semblaient fonctionner dans ce cas.

Les réactions évoquées dans ce chapitre sont les couplages avec les anhydrides d'acides et avec les dérivés allyliques.

A. Couplages avec des dérivés d'acide carboxylique

Il est connu qu'en général, la pyridine active les dérivés d'acides carboxyliques par formation d'un intermédiaire pyridinium. Il semblait donc étonnant que les réactions de couplage avec les chlorures ou les anhydrides d'acide ne fonctionnent pas dans ce type de milieu. Ainsi, en préambule aux réactions de couplage, la décomposition du chlorure de benzoyle et de l'anhydride benzoïque dans un mélange acétonitrile/pyridine a été étudiée, à l'instar du chapitre précédent. Cependant, dans ce cas, les résultats ne montrent pas de produits de décomposition autres que l'acide carboxylique correspondant au substrat introduit, bien que les réactions soient relativement exothermiques. Aucune explication ne semblant donc se dessiner à la seule lumière de ces résultats, les couplages prévus ont été effectués.

1. Couplages en deux et une seule étape

La procédure suivie est celle que décrit le **Mode opératoire 4** page 58. Le susbtrat employé est ici le 4-chlorobenzoate de méthyle. Les réactions ont été effectuées en deux étapes avec le chlorure d'acétyle et l'anhydride acétique, et en une seule étape avec les anhydrides acétique et benzoïque (**Schéma 41**).



Schéma 41. Synthèse de cétones aromatiques à partir de ArCl, en deux et une seule étape (d'après Mode opératoire 4).

Dans le cas d'un chlorure d'acide comme le chlorure d'acétyle, l'addition sur l'organozincique à température ambiante donne lieu à une réaction fortement exothermique. Ceci peut être contourné en réalisant l'addition à 0°C. Cependant, dans les deux cas, le produit de couplage n'est jamais observé. Dans le cas des anhydrides d'acide, aucune réaction n'a lieu avec l'organozincique lorsque la réaction est menée en deux étapes, y compris à 0°C. En une seule étape, le substrat chloré n'est pas consommé.

Les quelques réactions effectuées n'aboutissent ainsi à aucun résultat probant et n'ont pas fait l'objet d'une généralisation.

B. Réaction avec les dérivés allyliques

Ayant constaté que les organozinciques aromatiques préparés à partir des dérivés chlorés (ou des pseudo-halogénures aromatiques) ne réagissaient pas avec les chlorures et anhydrides d'acide, il a été envisagé de réaliser des couplages entre ces espèces organométalliques et un dérivé allylique, éventuellement à l'aide d'une catalyse par un complexe de cobalt.

1. Brefs rappels bibliographiques

Le motif « aryl-allyl » apparaît dans un nombre important de composés d'intérêt pharmaceutique : en conséquence, la synthèse de ce type de structure a fait l'objet de nombreux travaux. Parmi les méthodes employées, le couplage d'un organométallique aromatique et d'un dérivé allylique fait partie des voies d'accès privilégiées à ces composés⁸⁵. Aux questions déjà abordées de préservation des groupements fonctionnels sensibles et de rendement, se surimpose ici le problème de la sélectivité SN₂/SN₂' du couplage^{29d,86}.



Schéma 42. Couplage d'organométalliques aromatiques avec des dérivés allyliques (réf. 85).

En effet, suivant la nature du métal, du catalyseur, du groupement partant Y (halogénure ou pseudo-halogénure), de l'encombrement du dérivé allylique, ainsi que des conditions expérimentales (température, solvant), l'un ou l'autre des produits peut être obtenu préférentiellement.

En termes de méthodes, les éléments de bibliographie présentés à l'occasion de la synthèse de la formation de cétones aromatiques (voir **Partie III, Chapitre I.A.1,** page 68) restent valables : les organométalliques et catalyseurs déjà décrits sont également employés dans les réactions qui nous

⁸⁵ K. Tamao dans Comprehensive Organic Synthesis, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, 1991,

Vol. 3, pp. 435-480.

⁸⁶ R.M. Magid, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *36*, 1901-1930.

intéressent ici. Ainsi, les organomagnésiens⁸⁷ ou les organostannanes^{88,72}, mais également les dérivés du bore⁸⁹, de l'indium⁹⁰, du zirconium⁹¹ ou de l'aluminium⁹¹ peuvent-ils être utilisés, préférentiellement en conjonction avec un catalyseur à base de palladium, de nickel ou de cuivre (ou, éventuellement, à l'aide d'un cuprate stoechiométrique^{87c,d}). Les organozinciques, bien entendu, sont également des réactifs de choix dans ce type de méthode du fait de leur tolérance élevée vis-à-vis des groupements fonctionnels^{20,29d}, mais également des sélectivités différentes qu'il est possible d'obtenir en faisant simplement varier le catalyseur⁹².

Dans la série d'expériences qui suit, l'accent avait été mis sur l'obtention d'un rendement correct en produit de couplage afin de tenter de valoriser la synthèse d'organozinciques aromatiques chlorés. La sélectivité SN₂/SN₂' était une préoccupation secondaire qui n'a pas été étudiée, pour les raisons qui seront exposées ci-après.

2. Expériences effectuées

La réaction a été effectuée entre l'organozincique du 4-chlorobenzoate de méthyle et l'acétate ou le chlorure d'allyle, en suivant la synthèse d'organozincique du **Mode opératoire 4** page 58 (**Schéma 43**).



Schéma 43. Synthèse de dérivés aromatiques allyliques (d'après le Mode opératoire 4).

⁸⁷ (a) K.-G. Chung, Y. Miyake, S. Uemura, *J Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2000, 2725-2729. (b) S. Suzuki, M. Shiono, Y. Fujita, *Synthesis* 1983, 804-806. (c) T. Fujisawa, T. Sato, M. Kawashima, K. Naruse, K. Tamai, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3583-3586. (d) T. Sato, M. Takeuchi, T. Itoh, M. Kawashima, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1817-1820. (e) T. Hayashi, M. Konishi, K.-I. Yokota, M. Kumada, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1981, 313.

⁸⁸ M. Kosugi, K. Ohashi, K. Akuzawa, T. Kamazoe, H. Sano, T. Migita, *Chem. Lett.* **1987**, 1237-1238.

⁸⁹ D. Bouyssi, V. Gerusz, G. Baline, Eur. J. Org. Chem. 2002, 2445-2448.

⁹⁰ D. Rodriguez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, J. Org. Chem. **2003**, 68, 2158-2520.

⁹¹ (a) H. Matsushita, E.I. Negishi, J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 2882-2884. (b) E.-I. Negishi, S. Chaterjee, H. Matsushita, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3737-3740.

⁹² (a) K. Sekiya, E. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5155-5156. (b) E. Nakamura, S. Aoki, K. Sekiya, H. Oshino, I. Kuwajima, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 8056-8066. (c) H. Ochiai, Y. Tamaru, K. Tsubaki, Z.-I. Yoshida, J. Org. Chem. 1987, 52, 4418-4420.

L'acétate d'allyle a été utilisé préférentiellement au chlorure du fait des expériences antérieures réalisées au laboratoire⁹³, ainsi que des réactions de décomposition de ce dernier substrat qui ont été observées dans le milieu réactionnel employé (voir **Partie II, Chapitre I.B.1**, page 40). Les meilleurs résultats sont obtenus en réalisant la réaction à 50°C avec 10% de CoBr₂ supplémentaires. Le rendement n'atteint cependant que 35% en quatre heures de réaction.

Nous nous sommes donc demandés s'il n'était pas envisageable d'augmenter le rendement de la réaction en utilisant un substrat plus réactif que l'acétate d'allyle. Le chlorure d'allyle a donc été employé dans ce but, toujours à hauteur de 2 équivalents. Le couplage à température ambiante aboutit au même résultat que précédemment, mais sans ajout de catalyseur.

Le peu de produit de couplage obtenu ne nous a pas incité à poursuivre cette série d'expériences. Il faut également noter que l'organozincique du trifluorométhylsulfonate de 4-carboxéthylphényle (4-EtO₂CPhOTf) réagit de façon identique, et donc avec les mêmes résultats peu probants, au cas détaillé ici.

3. Conclusion

Le résultat du couplage d'un organozincique synthétisé à partir d'un aromatique chloré et d'un dérivé allylique se révèle donc décevant. Bien que la cause de ceci n'ait pas été formellement identifiée, la présence d'une quantité importante de pyridine, nécessaire pour réaliser la synthèse de l'organozincique dans de bonnes conditions, peut influer sur la réactivité des espèces organométalliques présentes et, ainsi, les « désactiver ». Nous verrons au cours du **Chapitre III** d'autres données nous confortant dans cette opinion.

Conclusion sur les couplages des organozinciques issus de dérivés peu réactifs

Le cas des dérivés chlorés et des pseudo-halogénures s'avère problématique dans la mesure où, contrairement aux dérivés bromés, les organozinciques dont ils sont issus ne réagissent pas avec les anhydrides d'acide. De même, les couplages avec un dérivé allylique ne donnent pas, à l'heure actuelle, de résultats intéressants vis-à-vis de méthodes plus classiques. La cause principale de ces

⁹³ P. Gomes, *Thèse de l'Université Paris XII-Val de Marne*, **1999-2002**.

mauvais résultats semble être la présence de pyridine, bien que son rôle exact reste pour l'instant sujet à question. Tout au plus pouvons-nous faire l'hypothèse que le milieu très coordinant inhibe la réactivité des espèces formées.

Il est donc pertinent de se demander si la synthèse d'organozinciques à partir des dérivés chlorés est une manière intéressante d'activer ces composés, et si, de façon générale, le zinc est dans ce cas le métal le plus adapté à la catalyse par le cobalt — dans la mesure où l'organozincique se forme même au cours des réactions concertées. Le chapitre suivant consacré aux réactions de couplages biaryliques dissymétriques illustre cette réflexion dans un cas particulier où il est possible de remplacer efficacement le métal réducteur.

CHAPITRE III. SYNTHESE DE BIARYLES DISSYMETRIQUES VIA UNE CATALYSE PAR LE COBALT

Résumé. La formation de liaisons carbone-carbone entre deux noyaux aromatiques est préférentiellement réalisée de façon séquencée, en synthétisant dans une première étape un organométallique, et en le couplant à un ArX par une catalyse adaptée, généralement à l'aide d'un complexe de palladium. En employant ce type de catalyseur, les organozinciques aromatiques préparés par catalyse au cobalt réagissent efficacement dans le cas des ArZnBr, et beaucoup plus difficilement dans celui des ArZnCl et ArZnOTf.

L'objectif principal de l'utilisation des organozinciques était la mise au point d'un couplage biarylique dissymétrique par catalyse à l'aide d'un complexe de cobalt. Dans ce cas, les deux types de ArZnX n'aboutissent qu'à des rendements médiocres.

Cependant, en réalisant la réaction en une seule étape et à la condition d'employer le manganèse en tant que réducteur, dans un mélange de solvant acétonitrile/pyridine, il est possible d'aboutir à des résultats plus intéressants. La sélectivité moyenne des réactions a néanmoins pour conséquence des difficultés de purification des produits. L'emploi de CoBr₂(bpy) permet d'améliorer la vitesse de ces couplages, quoiqu'avec une perte de rendement.

Dans tous les cas, les méthodes développées restent inférieures à leurs équivalents électrochimiques ou catalysés par le palladium.

Introduction

La liaison carbone-carbone sp^2-sp^2 entre deux aromatiques est un motif courant au sein des molécules naturelles, des composés pharmaceutiques ou encore des matériaux π -conjugués. Il est donc peu surprenant que la synthèse de ce type de liaison ait été, et soit toujours, une préoccupation majeure en chimie organique⁶. Le développement combiné de la chimie organométallique et de la catalyse par des métaux de transition au cours des vingt-cinq dernières années a, là encore, permis la mise au point de méthodes efficaces de formation de composés biaryliques dissymétriques (c'est-

à-dire pour lesquels les deux noyaux aromatiques sont porteurs de groupements fonctionnels différents).

Cependant, peu de travaux portant sur la catalyse par des complexes du cobalt ont été publiés. Il était donc intéressant pour nous de nous pencher sur ce problème. Les réactions de synthèse de biaryles dissymétriques ont ainsi été abordées sous deux angles différents : à partir des organozinciques synthétisés par catalyse au cobalt d'une part — il s'agit donc d'une méthode séquencée —, et en une seule étape par couplage de deux halogénures aromatiques d'autre part (méthode concertée). La présentation et la discussion des résultats obtenus dans le cadre des deux voies de synthèses envisagées seront précédées de brefs rappels bibliographiques.

A. Rappels bibliographiques : synthèse de biaryles dissymétriques

Comme pour les autres types de réaction abordés au cours de ce travail, il est envisageable d'effectuer la synthèse de biaryles dissymétriques soit en préformant un organométallique, soit en effectuant la réaction directe entre deux halogénures (**Schéma 44**).



GF, GF' = groupements fonctionnels X, Y = halogènes M = MgX, ZnX, etc...

Schéma 44. Synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'halogénures aromatiques

Comme dans l'ensemble de notre étude, nous nous limiterons aux processus de type réductif, qui impliquent donc généralement soit l'utilisation d'un métal réducteur, soit l'emploi de l'électrochimie. Les classes de réactions abordées ci-après sont, par conséquent, sensiblement similaires à celles qui ont déjà été décrites. Il faut néanmoins préciser que, contrairement aux autres réactions étudiées, les couplages biaryliques dissymétriques ne sont que très rarement possibles sans la présence d'un catalyseur, et ce, quelle que soit la méthode⁶.

1. A partir d'un organométallique préformé (méthodes séquencées)

Activer l'un des membres de la réactions sous la forme d'un organométallique, couplé à une catalyse par un métal de transition⁷ (Ni, Pd), est le moyen de former un motif biarylique dissymétrique le plus employé. L'équation-bilan en est présentée sur le **Schéma 45** ci-après.



Schéma 45. Réaction entre un organométallique préformé et un halogénure aromatique.

Le mécanisme général de ce type de réaction est d'autre part rappelé ci-dessous (Schéma 46).

Schéma 46. Cycle catalytique des réactions de couplage biarylique à partir d'organométalliques.

Le complexe de métal de transition au degré d'oxydation (0) s'insère par addition oxydante dans la liaison carbone-X sur un halogénure aromatique. Il y a ensuite transmétallation avec l'organométallique préalablement formé pour donner lieu, après élimination réductrice, au produit de couplage. Le complexe de métal de transition utilisé peut être introduit directement sous sa forme active, c'est-à-dire avec le métal au degré d'oxydation (0), ou formé *in situ* par réduction d'un complexe où le métal est au degré d'oxydation +II.

Les quatre grandes familles de réactions les plus couramment utilisées sont les réactions de Kharasch-Kumada-Corriu^{52,94} (employant les organomagnésiens associés à une catalyse par le nickel, le palladium ou, plus récemment, le fer⁹⁵), Negishi²³ (organozinciques et catalyse par le nickel ou le palladium), Stille⁷² (organostannanes et palladium) et Suzuki^{73,96} (acides et esters boroniques associés au palladium). Les avantages et inconvénients de ces méthodes ont déjà été abordés.

Précisons simplement que la méthode de Suzuki est la réaction de formation de biaryles dissymétriques la plus utilisée à l'heure actuelle. Cette méthode trouve de multiples applications du fait de son efficacité ainsi que de la grande commodité d'emploi des acides et esters boroniques, composés stables, isolables et peu toxiques. La seule difficulté réside dans la préparation de dérivés organoboroniques fonctionnalisés.

La catalyse par des complexes du palladium peut en outre être étendue à d'autres dérivés moins courants tels que les silanes⁹⁷ ainsi que, par exemple, des organométalliques du bismuth⁹⁸ ou du manganèse⁹⁹. Ces réactions restent cependant limitées dans leurs applications en comparaison des méthodes déjà citées.

2. En une seule étape (méthodes concertées)

Le principal avantage des réactions de couplage en une seule étape réside en la possibilité de s'affranchir de la synthèse d'organométalliques. Nous avons souligné à plusieurs reprises, au cours de ce travail, les difficultés que pouvait poser ce type de réaction, notamment en termes de sélectivité. De fait, peu de méthodes concertées sont décrites dans la littérature.

La réaction d'Ullmann est sans doute la plus ancienne méthode de synthèse de biaryles en une seule étape à partir de deux dérivés halogénés¹⁰⁰. Cependant, sa faible sélectivité, l'utilisation de

⁹⁴ (a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, J. Am. Chem. Soc. **1972**, 94, 4374-4376. (b) R. J. P. Corriu, J. P. Masse, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1972**, 144.

⁹⁵ (a) A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 13856-13863. (b) H. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081-2091.

⁹⁶ A.F. Littke, G.C. Fu, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176-4211.

⁹⁷ K.A. Horn, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1317-1350.

⁹⁸ T. Ohe, T. Tanaka, M. Kuroda, C.S. Cho, K. Ohe, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 1851-1855.

⁹⁹ E. Riguet, M. Alami, G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4397-4400.

¹⁰⁰ P.E. Fanta, Synthesis **1974**, 9-21.

sels de cuivre en quantité stoechiométrique et les hautes températures employées limitent généralement son utilisation à la synthèse de biaryles symétriques.

Plus récemment, Lemaire et coll. ont décrit une méthode de synthèse en une seule étape catalysée par des sels de palladium¹⁰¹ (**Schéma 50**).

Schéma 47. Couplage croisé entre un iodure et un bromure aromatiques (réf.101).

La sélectivité de la réaction est assez faible et un fort excès de bromure aromatique (4 équivalents) est nécessaire pour obtenir des rendements CPG satisfaisants. Des difficultés surgissent lorsqu'il s'agit d'isoler les produits, puisque la proportion de produit d'homocouplage résultant de la décomposition de l'aromatique introduit en excès est généralement significative.

Au laboratoire, les réactions de couplage biarylique dissymétrique en une seule étape ont également été abordées, par voie électrochimique cette fois. Des halogénopyridines ont ainsi pu être couplées à des halogénures aromatiques et hétéroaromatiques fonctionnalisés, à l'aide d'une catalyse par NiBr₂(bpy)^{45,102}. La réaction peut être étendue aux 2-chloropyrimidines et 2-chloropyrazines en travaillant dans un mélange de DMF et de pyridine en tant que solvant¹⁰³. Plus récemment, la catalyse par des sels de cobalt(II) a également été appliquée, au sein de l'équipe, au problème de la synthèse de biaryles dissymétriques¹⁰⁴.

Schéma 48. Couplage croisé par voie électrochimique à l'aide d'une catalyse par le cobalt (réf.104)

¹⁰¹ J. Hassan, C. Hathroubi, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7845-7855.

¹⁰² C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5039-5042.

¹⁰³ C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 201-203.

¹⁰⁴ P. Gomes, H. Fillon, C. Gosmini, E. Labbé, J. Périchon, *Tetrahedron* 2002, 58, 8417-8424.

La réaction se déroule dans un mélange acétonitrile/pyridine, en présence de 30% de chlorure de cobalt(II), à température ambiante. Il est possible d'effectuer les couplages entre un aromatique bromé et un aromatique iodé, deux aromatiques bromés ou deux chlorés. Un grand nombre de fonctionnalités sont, ici encore, tolérées. Cependant, il faut noter que le plus réactif des deux halogénures aromatiques est généralement introduit en excès, à hauteur de deux équivalents. Une réaction dérivée de cette dernière méthode, et permettant le couplage d'halogénures aromatiques et de 4-chloroquinolines a également été décrite¹⁰⁵.

3. Conclusion

Comme pour les couplages déjà évoqués, les méthodes les plus efficaces et les plus développées pour la synthèse de biaryles dissymétriques à partir de dérivés halogénés sont celles qui emploient des organométalliques préformés, notamment des organoboranes, et une catalyse par le palladium. Là encore, l'utilisation des organozinciques préparés par catalyse au cobalt se révèle pertinente.

D'autre part, les quelques méthodes en une seule étape existantes, qui permettent d'éviter le passage par les organométalliques, souffrent soit d'une faible sélectivité, soit, dans le cas des réactions développées au laboratoire, du recours à l'électrochimie. Ce problème a donc également été abordé en nous basant justement sur la réaction utilisant la catalyse par le cobalt présentée ciavant.

B. Couplage entre un organozincique préparé par catalyse au cobalt et un ArX

1. Expériences préliminaires : couplages catalysés par le palladium

Avant de nous intéresser aux réactions catalysées par le cobalt, le cas des couplages de Negishi classiques, c'est-à-dire à l'aide d'une catalyse par le palladium, a été examiné. Le but premier en était la validation des méthodes de synthèse des organozinciques aromatiques à partir des dérivés bromés et chlorés.

¹⁰⁵ E. Le Gall, C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 267-269.

a. A partir des ArZnBr

Les réactions réalisées ont pour base la synthèse d'organozinciques décrite par le **Mode opératoire 2** page 44. Les organozinciques synthétisés ont été couplés avec d'autres halogénures aromatiques en présence de 1% de PdCl₂(PPh₃)₂, à température ambiante (**Schéma 43**).

Schéma 49. Couplage croisé biarylique par catalyse au palladium (d'après Mode opératoire 2 page 44).

Entrée	Organozincique (ArZnBr)	Halogénure aromatique (Ar'X)	Temps (h)	Rendement isolé % / ArBr initial
1	4-NCPhZnBr	4-MeOPhI	1	64
2	3-NCPhZnBr	4-MeOPhI	1	70
3	4-EtO ₂ CPhZnBr	4-MeOPhI	1	75
4 ^a	4-MePhZnBr	2-NCPhBr	2	65 ^b
	Ta	ableau 24. Résultats de	es couplages.	

Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau 24** ci-après.

^a avec 3% de PdCl₂(PPh₃)₂, voir texte. ^b en mélange avec 2-NCPhBr

Les couplages des entrées 1 à 3 avec le 4-iodoanisole, un halogénure aromatique réactif, aboutissent à de bons rendements isolés, conformément aux réactions décrites dans la littérature^{29d}. La réaction entre le bromure de 4-tolylzinc et le 2-bromobenzonitrile (entrée 4), quant à elle, fonctionne mal avec 1% de catalyseur, puisque le rendement CPG en produit de couplage ne dépasse alors pas 15%. La comparaison avec une réaction équivalente menée à l'aide du 4-bromobenzonitrile a permis de mettre en évidence que la cause en était vraisemblablement un effet *ortho* important du 2-bromobenzonitrile. En travaillant avec 3% de catalyseur, le résultat obtenu est de 61% CPG : il se forme néanmoins, dans le milieu réactionnel, 12% de bromure de 2-cyanophénylzinc, organozincique obtenu à partir du 2-bromobenzonitrile.

Afin de limiter la formation de ce produit secondaire, il a été envisagé d'ajouter dans l'étape de couplage un solvant inhibant la synthèse d'organozinciques (voir **Partie II, Chapitre I.C**, page 42). Après avoir vérifié que l'ajout d'un volume d'acétonitrile ne modifiait pas les résultats, nous avons effectué une réaction dans laquelle un volume de THF est ajouté. L'organozincique du 2-bromobenzonitrile ne se forme alors pas, comme espéré. Cependant, le produit de couplage est difficile à séparer du 2-bromobenzonitrile et le rendement isolé de 65% obtenu (entrée 5) est calculé d'après la RMN du mélange des deux produits.

b. A partir des ArZnCl

Les réactions ont toutes été effectuées en partant de l'organozincique du 4-chlorobenzoate de méthyle, en suivant le **Mode opératoire 4** page 58.

Les couplages ont été effectués avec le iodobenzène et le 4-bromobenzonitrile, en ajoutant 1 à 3% de PdCl₂(PPh₃)₂, et éventuellement un volume de THF. Quelles que soient les conditions retenues, le rendement CPG en produit de couplage ne dépasse pas 50%. Même dans le cas de l'ajout de THF, il se forme une quantité importante d'organozincique de l'halogénure aromatique introduit. Il semble que les ArZnCl soient, comme il a déjà été constaté dans le cas des couplages avec les dérivés allyliques, particulièrement peu réactifs. Ceci peut être attribué au milieu très coordinant, car riche en pyridine, employé. De plus, le milieu réactionnel permet facilement la formation d'organozinciques à partir d'halogénures aromatiques plus réactifs que les chlorés : il est difficile de contrer ceci, même à l'aide de l'ajout d'un solvant inhibant la synthèse d'organozinciques.

Le meilleur résultat, 38% isolés par rapport au chlorure aromatique de départ, est obtenu avec l'iodobenzène, 3% de PdCl₂(PPh₃)₂ et un volume de THF.

2. Catalyse par le cobalt

a. Rappels sur les travaux effectués au laboratoire

Les couplages entre les organozinciques, tels qu'ils sont préparés par catalyse au cobalt(II) dans les conditions initialement décrites par l'équipe, et des aromatiques iodés ont déjà été étudiés⁴³ (**Schéma 50**).

Schéma 50. Couplage croisé entre un organozincique aromatique et un halogénure aromatique (réf. 43).

La réaction se déroule dans l'acétonitrile, entre un organozincique (ArZnBr) porteur d'un groupement donneur ou attracteur et un aromatique chloré, iodé ou bromé (Ar'X) également fonctionnalisé. Un préchauffage à 60°C pendant 10 minutes permettait de « désactiver » le milieu réactionnel, et ainsi limiter la formation parasite de l'organozincique de Ar'X lorsque celui-ci est un dérivé iodé ou bromé. A la lumière des résultats obtenus par la suite, il est possible de supposer que cette « désactivation » avait pour principal effet d'accélerer la dismutation du cobalt(I), et donc de diminuer la concentration en catalyseur. Les rendements obtenus ne dépassent pas 50% CPG dans les cas les plus favorables.

Les hypothèses mécanistiques proposées se basent sur le fait que l'espèce réactive serait un organocobalt(I) dont la présence en solution est justifiée par celle des complexes de cobalt(II) (Schéma 51).

Schéma 51. Hypothèses mécanistiques pour la formation de biaryles dissymétriques.

Les deux voies possibles d'obtention de ArCo^I sont la réduction d'une espèce ArCo^{II}Br pouvant être obtenue par transmétallation entre ArZnBr et Co^{II} d'une part, et la transmétallation de ArZnBr avec Co^I, lui-même obtenu par réduction de Co^{II}, d'autre part. L'organocobalt(I) peut alors réagir avec l'halogénure aromatique par addition oxydante, et donner le biaryle dissymétrique attendu par élimination réductrice. Ces hypothèses mettent en évidence deux points-clés qui ont guidé cette étude.

- Nécessité d'une réduction. Dans les deux voies supposées de formation de ArCo¹ proposées, il est nécessaire d'apporter un pouvoir réducteur au milieu. Nous ignorons, à l'heure actuelle, si le zinc et/ou l'organozincique permettent d'effectuer cette réduction de façon efficace. L'ajout d'un réducteur plus fort peut donc être envisagé.
- Catalytique ou stoechiométrique ? Dans le cadre des voies de synthèse envisagées, la réaction génère du cobalt au degré d'oxydation +I. Or, si l'on envisage comme chemin privilégié pour la formation de ArCo^{II} la réduction de ArCo^{II}Br, il est nécessaire d'obtenir du cobalt(II), qui pourrait résulter de la dismutation de Co^I. En ce cas, la quantité de cobalt présente en solution est-elle suffisante pour effectuer la réaction ?

Il est utile de préciser par ailleurs qu'une quantité non négligeable des produits d'homocouplage ArAr et Ar'Ar' se forme au cours de ces réactions. Ce phénomène est hélas amplifié lorsque $CoBr_2$ est ajouté dans le milieu réactionnel en même temps que Ar'X, ce qui peut rendre difficile, dans ce cas, l'apport de catalyseur supplémentaire.

Les résultats décrits ci-avant nous ont néanmoins encouragés à poursuivre ce travail en partant des organozinciques synthétisés par catalyse au cobalt, essentiellement à partir des dérivés bromés, dans les conditions optimisées décrites précédemment.

b. Résultats

La réaction qui a été envisagée est similaire à celle qui vient d'être décrite. La différence principale réside dans la préparation de l'organozincique à partir du bromure aromatique suivant le **Mode opératoire 2** page 44. En prenant pour base les résultats décrits précédemment, l'étude des différents paramètres a notamment eu pour but de tenter de favoriser la formation de l'intermédiaire

organocobalt(I) en employant divers catalyseurs à base de cobalt ainsi que le manganèse, métal plus réducteur que le zinc, employé depuis peu au laboratoire dans diverses réactions impliquant des complexes de cobalt.

Schéma 52. Couplage croisé entre un organozincique aromatique et un halogénure aromatique.

Il est également à noter que la quantité de Ar'X introduite a été limitée à 1 équivalent dans la plupart des cas afin de pouvoir comparer l'efficacité de cette réaction avec les couplages par catalyse au palladium réalisés ci-avant.

L'organozincique étudié majoritairement est le bromure de 4-anisylzinc issu du 4-bromoanisole, car il est celui qui a permis d'obtenir les meilleurs rendements en produit de couplage au cours des travaux précédents. En raison de sa réactivité importante, le substrat le plus employé dans ces réactions a été le iodobenzène.

Les diverses expériences ont été menées en présence comme en absence de manganèse, en introduisant le iodobenzène au goutte-à-goutte afin de limiter sa décomposition, à température ambiante ou 50°C, et en ajoutant divers catalyseurs à base de cobalt(II). De façon générale, la plupart de ces réactions sont longues — près de 20h — et la quantité de produit d'hétérocouplage ArAr' formée dépasse rarement 20%.

La sélectivité est également assez faible, puisque la formation d'une grande quantité de produits d'homocouplage, provenant aussi bien de l'organozincique que de Ar'X, est observée. Ce phénomène est amplifié lorsqu'un catalyseur ou un réducteur est ajouté lors de l'étape d'addition. Enfin, des quantités non négligeables d'organozincique du second aromatique (Ar'ZnX) sont également récupérées en fin de réaction.

Le même type de problème est observé lorsque le bromure de 4-anisylzinc est couplé à des bromures aromatiques porteurs de groupements attracteurs, tels que le 4-bromobenzoate d'éthyle ou le 4-bromobenzonitrile. Des expériences ont également été menées sans plus de succès avec des organozinciques eux-mêmes porteurs de groupements fonctionnels attracteurs, à l'aide de modes opératoires similaires au précédent.

c. Conclusion sur la méthode

Les tentatives de réaliser des couplages entre les organozinciques aromatiques et des halogénures aromatiques, dans le but d'effectuer des réactions de type Negishi catalysées par le cobalt, se sont soldées par des échecs. La longueur et surtout la faible sélectivité constatées sont les principaux défauts de cette méthode. Les complexes de palladium restent donc difficilement remplaçables par les sels de cobalt pour de telles réactions.

Il est intéressant, à ce titre, de remarquer que le rhodium ne catalyse pas de réaction de couplage biarylique dissymétrique. Or, les hypothèses mécanistiques faites précédemment impliquent le passage par des arylcobalt(I), espèces proches des arylrhodiums(I) du point de vue électronique. Il est donc pertinent de se demander si les difficultés rencontrées ne résultent pas d'une différence mécanistique entre les composés de nickel/palladium (« addition oxydante-transmétallation ») et ceux de cobalt/rhodium (« transmétallation-addition oxydante »), la seconde voie étant moins favorable à ce type de réaction que la première.

Signalons enfin que, de façon prévisible, les organozinciques synthétisés à partir de dérivés chlorés ou de pseudo-halogénures ne permettent que de façon très peu efficace la formation de biaryles dissymétriques par catalyse au cobalt.

C. Couplage croisé en une seule étape de deux halogénures aromatiques

1. Rappel sur les travaux effectués au laboratoire

Dans le cadre des couplages croisés aboutissant à la formation de biaryles, la réaction mise au point au laboratoire par catalyse au cobalt¹⁰⁴ (**Schéma 48** page 96) a également retenu notre attention.

Il faut rappeler que cette réaction se déroule dans un mélange acétonitrile/pyridine 9/1 en volume, à température ambiante, en présence de 30 % de chlorure de cobalt en tant que catalyseur et d'une anode consommable de fer. Les exemples les plus probants concernent le couplage entre un aromatique iodé et un aromatique bromé. A condition d'introduire le dérivé iodé en excès, à hauteur de 2 à 3 équivalents, il est possible d'obtenir des rendements isolés allant de 57 à 88 % en produit de couplage en fonction des groupements fonctionnels présents sur chacun des aromatiques. L'intérêt principal de la méthode est qu'elle ne nécessite pas la formation préalable d'un organométallique, tout en tolérant de nombreux groupements fonctionnels du fait des conditions relativement douces employées.

L'étude de la réaction d'électrosynthèse a mis en évidence le fait que l'anode de fer était indispensable pour former des biaryles par cette méthode. Le mode d'action exact de ce métal apport d'ions Fe²⁺, potentiel de travail... — est cependant encore à l'étude au sein de l'équipe à l'heure actuelle. D'autres réactions électrochimiques nécessitant une anode de fer ont néanmoins pu être converties, au sein de l'équipe, en des méthodes entièrement chimiques en l'absence de fer. Le but de l'étude était donc d'adapter à la chimie, de façon similaire, la réaction de couplage croisé entre deux halogénures aromatiques.

Les hypothèses formulées précédemment sur les phénomènes présidant à la synthèse de biaryles restaient d'actualité. En particulier, le passage par des intermédiaires de type arylcobalt(I) étaient toujours au centre de nos préoccupations. D'autre part, des essais avec le zinc en tant que réducteur avaient déjà été réalisés, aboutissant à des résultats moyens et à la formation de dérivés organozinciques. C'est la raison pour laquelle nous avons envisagé le recours au manganèse, métal utilisé depuis peu au laboratoire¹⁰⁶, qui présentait le double avantage de ne pas accumuler, à première vue, d'organomanganeux, et d'être plus réducteur que le zinc.

2. Réaction en milieu acétonitrile/pyridine entre ArBr et Ar'I

La réaction qui a été envisagée pour optimiser les conditions expérimentales est présentée sur le **Schéma 53** ci-après. Les substrats employés sont le *para*-bromobenzonitrile (ArBr) et l'iodobenzène (Ar'I). La réaction est catalysée par CoBr₂ ou CoCl₂ en présence d'un large excès (3 à 4 équivalents) de manganèse métal de granulométrie moyenne 40 μ m, dans des mélanges de solvants acétonitrile/pyridine.

¹⁰⁶ P. Gomes, C. Gosmini, J. Périchon, Org. Lett. 2003, 1043-1045.

Schéma 53. Couplage croisé par voie chimique à l'aide d'une catalyse au cobalt en présence de manganèse.

L'étude des conditions expérimentales a abouti à l'utilisation de :

- $CoBr_2$ en tant que catalyseur, à hauteur de 20% ;
- 3 équivalents de manganèse en poudre (<40 μm) en tant que réducteur ;
- 2 équivalents de dérivé iodé par rapport au bromé, qui est lui-même présent à une concentration de 0,33 mol.L⁻¹;
- un mélange acétonitrile/pyridine 9/1 en volume ;
- une étape d'activation qui consiste à introduire l'acide trifluoroacétique avant la pyridine pour réduire le temps d'induction de la réaction ;
- une température de travail de 50°C.

Bien que la réaction n'ait pas atteint les résultats obtenus par voie électrochimique, un rendement CPG de 70% en produit de couplage a néanmoins été obtenu. Ceci nous a encouragé à tenter de généraliser la méthode à d'autres dérivés iodés et bromés.

a. Généralisation de la méthode à des dérivés iodés et bromés

La réaction envisagée est rappelée par le Schéma 54 et le Mode opératoire 5 ci-après

Schéma 54. Réaction entre un aromatique bromé et un aromatique iodé.

Mode opératoire 5. 1,65 g (3 éq.) de manganèse et 440 mg (0,2 éq.) de bromure de cobalt(II) sont placés sous argon. 27 mL d'acétonitrile, 10 mmol de ArBr, 20 mmol (2 éq.) de iodobenzène, 200 μ L de dodécane (référence en CPG) et 50 μ L d'acide trifluoroacétique sont introduits sous argon. Le mélange est agité pendant un « temps d'activation » de 10 secondes puis 3 mL de pyridine sont introduits. Le mélange est alors agité à 50°C jusqu'à disparition totale de l'un des deux réactifs. La réaction est suivie par CPG sur des prélèvements hydrolysés et éventuellement iodolysés.

Nous nous sommes essentiellement intéressés à des dérivés iodés porteurs de groupements donneurs et à des dérivés bromés porteurs de groupements attracteurs. La raison en est qu'il avait déjà été constaté¹⁰⁴ que les réactions donnaient de meilleurs résultats lorsque le iodé était désactivé et le bromé activé. Le **Tableau 25** rassemble les résultats de ces expériences. La dernière colonne du tableau présente le rapport molaire, déterminé par CPG, entre le produit de couplage et le dimère issu de l'aromatique iodé (Ar'-Ar'), qui renseigne sur la sélectivité de la réaction du point de vue du substrat introduit.

Entrée	ArBr	Ar'I	Temps final (h)	Rendement % CPG ^a (% isolé)	% Ar-Ar ^a	Couplage / Ar'-Ar' ^b
1	4-NCPhBr	PhI	9	70 (54)	22	1,32
2	4-NCPhBr	4-MeOPhI	23	69 (0)	24	1,42
3	4-EtO ₂ CPhBr	4-MeOPhI	8	66 (14)	28	1,64
4	3-EtO ₂ CPhBr	4-MeOPhI	23	42 (0)	51	0,62
	Tab	leau 25. Réaction	s de couplage entr	e ArBr et Ar'I (MeCN	V/Pyr, CoBr ₂)	·

^a Rendement CPG par rapport à ArBr. ^b Rapport molaire d'après CPG

Le produit de couplage de la réaction-modèle a pu être isolé sans difficultés majeures avec un rendement de 54% (entrée 1). Dans les autres cas étudiés (entrées 2-4), en revanche, le produit de couplage n'a pu être isolé avec une pureté satisfaisante qu'en faibles quantités, bien que des fractions contenant des mélanges des différents produits soient obtenues. En effet, la proportion non négligeable de produit d'homocouplage de Ar'I formée (Ar'Ar'), ainsi que les polarités proches de ce composé et du produit de couplage ArAr', font que les deux molécules ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice dans des conditions normales.

b. Conclusion sur la réaction en milieu MeCN/pyridine entre ArBr et Ar'I

Bien que la méthode ait pu être transposée de l'électrochimie à la chimie en employant le manganèse comme réducteur, les rendements CPG des réactions considérées restent en-deçà de ceux de la méthode originelle d'au moins 20%. Le corollaire de cette première constatation est que

la proportion de produits d'homocouplage formés est relativement importante, ce qui complique d'autant la purification des produits.

Néanmoins, ces résultats nous ont servi de base pour tenter d'améliorer la réaction. Nous nous sommes penchés sur des conditions expérimentales étudiées au laboratoire portant sur l'utilisation conjuguée du DMF, du manganèse et de CoBr₂(bpy) qui semblaient donner de meilleurs résultats dans le cadre de certaines réactions de couplages que le système acétonitrile/pyridine en tant que solvant et manganèse/CoBr₂ en tant que système catalytique.

3. Réaction en milieu DMF entre ArBr et Ar'I avec CoBr₂(bpy)

a. Mise au point de la réaction

Il est utile de préciser en préambule que la réaction réalisée en milieu DMF/pyridine dans les conditions précédentes n'aboutit à aucun résultat probant. Cependant, il a été constaté qu'à l'inverse, toujours dans ce même solvant, l'ajout d'un équivalent de 2,2'-bipyridine par cobalt en même temps que le catalyseur résultait en une réaction qui non seulement aboutissait aux mêmes rendements que la réaction décrite ci-avant, mais qui, de plus, était beaucoup plus rapide (une heure au lieu de sept heures). Ce résultat nous a conduit à étudier quelques paramètres de la réaction en partant du **Mode opératoire 5** où 1 équivalent de bpy par cobalt est introduit (**Schéma 55**).

Schéma 55. Réaction en milieu DMF avec CoBr₂(bpy).

L'étude préliminaire a montré que, de façon intéressante, la réaction fonctionne même en l'absence de pyridine, avec un rendement en produit de couplage de 76% (contre 70% sans bpy). Les substrats sont alors consommés en une heure au lieu de six, et ce gain de vitesse appréciable nous a incités à généraliser la méthode.

b. Généralisation de la méthode à des dérivés iodés et bromés

La réaction considérée est rappelée sur le Schéma 56 ci-dessous.

Schéma 56. Réaction entre un aromatique bromé et un aromatique iodé.

Il faut noter que la réaction ne nécessite aucun temps d'activation puisque la pyridine n'est plus employée. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 26** ci-dessous.

Entrée	ArBr	Ar'I	Temps final (minutes)	Rendement % CPG ^a (% isolé)	% Ar-Ar ^a	Couplage / Ar'-Ar' ^b			
1	4-NCPhBr	PhI	60	76 (42)	16	0,89			
2	4-MeOPhBr	PhI	15	8	89	0,11			
3	4-EtO ₂ CPhBr	PhI	30	46 (46)	48	0,75			
4	4-EtO ₂ CPhBr	4-MeOPhI	40	46 (15)	23	0,88			
5	4-F ₃ CPhBr	4-MeOPhI	15	32 (32)	65	0,93			
6	3-F ₃ CPhBr	4-MeOPhI	15	20(20)	10	0,41			
7	4-NCPhBr	4-EtO ₂ CPhI	15	23	4	0,35			
	Tableau 26 Désations de sourlage entre ArDr et Ar ² I (DME CoDr (har))								

 Tableau 26. Réactions de couplage entre ArBr et Ar'I (DMF, CoBr₂(bpy)).

^a Rendement CPG par rapport à ArBr. ^b Rapport molaire d'après CPG

Les réactions obtenues sont globalement plus rapides mais moins sélectives que dans les conditions opératoires précédentes. De plus, des problèmes de purification dus aux polarités rapprochées des produits sont là encore rencontrés. Notons néanmoins que lorsque le groupement porté par l'aromatique bromé est un donneur (entrée 2), l'iodure aromatique réagit de façon quasiexclusive avec lui-même en quelques minutes, laissant ensuite ArBr former son propre produit de couplage. Ceci explique le rendement de 89% en ArAr pour cette réaction. L'emploi du groupement trifluorométhyl (entrée 5-6), attracteur essentiellement par effet inductif, aboutit à un rendement
plus faible, mais la faible polarité induite par le groupement CF_3 permet par contre la bonne séparation du produit de couplage. Enfin, l'utilisation d'un iodé activé par un groupement ester (entrée 7) aboutit comme dans le cas de l'entrée 2 à une consommation rapide de Ar'I au détriment de ArBr et donc, du produit de couplage.

c. Conclusion sur la méthode

Cette méthode de synthèse permet des réactions nettement plus rapides que les précédentes, apparemment du fait de l'utilisation conjointe de la 2,2'-bipyridine comme ligand du cobalt et du DMF comme solvant (en s'affranchissant de l'utilisation de pyridine). Cependant, les rendements constatés sont globalement moins bons, sans qu'il soit possible de déterminer des causes à ces variations. De plus, et comme pour la méthode précédente, des difficultés de purification ont été constatées dans de nombreux cas. Ces deux derniers défauts limitent donc l'utilisation de cette seconde méthode. Ce mode opératoire a néanmoins fait l'objet de tentatives de généralisation.

4. Réaction entre deux aromatiques bromés

La réaction entre le bromobenzène et deux équivalents de 4-bromobenzonitrile a été effectuée dans les conditions du paragraphe précédent, avec pour seule différence l'emploi de l'acétonitrile au lieu du DMF. Elle aboutit à 50% de rendement CPG en produit de couplage, ce qui est relativement décevant, mais en une demi-heure seulement. Un autre essai impliquait 2 équivalents de 4-bromobenzoate d'éthyle et 1 équivalent de 4-bromobenzonitrile. Le temps de réaction était alors également d'une demi-heure, mais dans ce cas, la purification sur gel de silice, effectuée avec un éluant très peu polaire, a permis d'isoler 68% de produit de couplage, ce qui est identique à ce qui a été décrit par la voie électrochimique¹⁰⁴. D'autres expériences aboutissant à des rendements similaires à ceux de la méthode électrochimique auraient confirmé l'intérêt de ce mode opératoire. Cependant, ce bon résultat n'a pu être reproduit dans le cas du couplage entre le 4-bromoanisole (1 équivalent) et le 4-bromobenzoate d'éthyle (3 équivalents), y compris en augmentant la teneur en catalyseur et en manganèse.

Peu de résultats réellement probants ont donc été obtenus dans le cadre de la réaction entre deux aromatiques bromés, même s'il a une fois de plus été démontré que le système catalytique CoBr₂(bpy) était susceptible d'accélerer de façon notable les réactions. Signalons que de la même

façon, des réactions entre un bromé en excès et un chloré n'aboutissent qu'à des rendements médiocres en produit de couplage, mais que les substrats, là encore, sont consommés très rapidement (en moins d'une heure).

5. Conclusion sur les couplages biaryliques dissymétriques en une étape

Bien que la réaction électrochimique développée au sein de l'équipe puisse être réalisée par voie chimique en utilisant le manganèse en tant que métal réducteur, les rendements obtenus par les méthodes développées ici sont globalement moins bons. De plus, de nombreux problèmes sont apparus au niveau de la purification des produits du fait de la faible sélectivité des réactions, comme dans le cas des méthodes développées par Lemaire et coll.¹⁰¹. Il n'en reste pas moins que cette étude a permis de confirmer le rôle bénéfique de la 2,2'-bipyridine en tant que ligand du cobalt, au moins en termes de vitesse de réaction.

Conclusion sur les couplages biaryliques dissymétriques

Il est difficile, en employant les méthodes par catalyse au cobalt développées ici, d'atteindre les rendements et les temps de réactions observés dans le cas des réactions utilisant le palladium en tant que catalyseur. Des problèmes similaires à ceux des travaux précédents⁴³ ont été rencontrés. Tout au plus a-t-il été possible de confirmer les résultats déjà obtenus, et de donner un exemple de tentative d'adaptation d'une méthode électrochimique à la chimie.

Les paramètres jouant sur la sélectivité des réactions n'ont pu être identifiés dans les deux types de réactions qui nous ont intéressés, bien que l'utilisation de ligands différents soit une piste méritant sans doute d'être explorée. De plus, le mécanisme de la réaction électrochimique, notamment pour ce qui est du rôle joué par l'anode de fer, est peu compris, ce qui rend la rationnalisation de cette étude pour le moins difficile.

CONCLUSION & PERSPECTIVES

CONCLUSION & PERSPECTIVES

Les objectifs de ce travail de thèse, centré sur l'activation d'halogénures aromatiques à l'aide d'une catalyse par le cobalt, étaient d'une part, de comprendre — ou du moins de maîtriser — les processus réactionnels impliqués dans des réactions connues, et d'autre part de développer de nouvelles réactions.

Dans cette optique, l'acquisition de connaissances concernant l'origine des sous-produits, ainsi que la formulation d'hypothèses raisonnables pour expliquer leur formation, a permis de réaliser l'optimisation des conditions de la synthèse des organozinciques aromatiques à partir de dérivés bromés fonctionnalisés. Cette expérience a ensuite pu être efficacement réinvestie dans l'activation d'halogénures moins réactifs, tels que les chlorures et les triflates. La synthèse d'organozinciques à partir de ces dernières espèces est, par ailleurs, complètement inédite.

Si ces méthodes de préparation d'organométalliques ont rencontré un succès certain, la recherche de nouvelles voies de synthèse de liaisons carbone-carbone est plus nuancée dans ses résultats. Les réactions des organozinciques chlorés, en particulier, n'ont abouti qu'à des rendements décevants, vraisemblablement du fait des teneurs élevées en pyridine employées. Cependant, elles restent relativement récentes, et donc peu étudiées.

Le problème de la synthèse de biaryles dissymétriques catalysée par un complexe de cobalt fait intervenir un nombre plus important de méthodes. Néanmoins, dans tous les cas, il a été difficile de développer une voie d'accès suffisamment sélective pour être compétitive vis-à-vis des réactions les plus employées à l'heure actuelle. En revanche, à partir du mode opératoire mis au point pour la synthèse d'organozinciques de dérivés aromatiques bromés, il a été possible de développer une réaction de synthèse de cétones aromatiques simple et originale.

Le travail effectué à cette occasion autour de la compréhension de la réactivité a mis en exergue le rôle central du cobalt dans un certain nombre de réactions, certainement au travers d'espèces transitoires de type arylcobalt. Il semble de plus en plus clair qu'une réactivité optimale ne peut être obtenue qu'en s'affranchissant de la synthèse d'organozinciques, qui débouche sur une impasse dans un nombre important de cas.

C'est dans ce cadre qu'il faut considérer la réaction de synthèse de biaryles dissymétriques où le manganèse remplace le zinc dans son rôle de réducteur. De plus, l'utilisation de la 2,2'-bipyridine comme ligand du cobalt ouvre elle aussi des possibilités nouvelles, entrevues dans ce travail à l'occasion de l'activation de dérivés peu réactifs et des synthèses de biaryles dissymétriques. Les mécanismes impliqués dans ces transformations sont actuellement à l'étude au sein de l'équipe. L'association de CoBr₂(bpy) et du manganèse constitue un axe de recherche intéressant pour l'équipe, permettant de mettre au point des synthèses plus efficaces, plus sélectives, dans des conditions douces, et à partir de produits de départ peu onéreux.

Ce travail a donné lieu à deux publications :

I. Kazmierski, M. Bastienne, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Périchon, J. Org. Chem. 2004, 69, 936-942.

I. Kazmierski, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Périchon, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 6417-6420.

ainsi qu'au dépôt d'un brevet :

I. Kazmierski, C. Gosmini, J. Périchon, brevet déposé en février 2004.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

A. Généralités

1. Solvants, réactifs, matériel

a. Solvants

Le tétrahydrofuranne est distillé sur sodium/benzophénone. Le dichlorométhane et le toluène sont distillés sur chlorure de calcium et conservés sous argon.

Tous les autres solvants sont de qualité commerciale et sont utilisés sans purification supplémentaire. L'acétonitrile et le N,N-diméthylformamide sont conservés sous argon. La pyridine est conservée sur un lit de KOH en pastilles, et sous argon.

b. Réactifs

Tous les réactifs organiques et inorganiques, à l'exception des triflates et mésylates aromatiques (voir plus loin) sont commerciaux (Acros, Aldrich, Fluorochem) et sont utilisés sans purification supplémentaire.

c. Matériel

Toute la verrerie utilisée est séchée à l'étuve à 60°C, au moins 10 minutes avant utilisation.

Les réactions sont agitées à l'aide d'un barreau aimanté et d'un agitateur magnétique.

2. Méthodes d'analyse

a. Chromatographie en phase gazeuse

Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées sur un appareil Varian 3350, avec les paramètres suivants :

Colonne apolaire SGE type DB1, l = 5m, d = 0.32mm, $df = 0.5 \ \mu m$. Gaz vecteur : hélium à 2 mL.min⁻¹. Températures de l'injecteur et du détecteur : 250°C.

La température de départ du chromatographe et l'incrément de température sont donnés dans la suite pour chaque molécule analysée.

b. Spectrométrie de masse

Les spectres de masse sont effectués au laboratoire sur un spectromètre Finnigan ITD 800 couplé à une CPG.

c. Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres sont enregistrés sur un appareil Bruker AC-200 (200 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pour le proton (¹H) et le carbone-13 (¹³C) et en ppm par rapport à CFCl₃ pour le fluor-19 (¹⁹F). La multiplicité des signaux est indiqué comme suit : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet et l = signal large ou présentant des couplages de second ordre.

d. Chromatographies sur couche mince

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de silice Merck 60 F_{254} . Les plaques sont révélées à l'aide d'une lampe UV à 254 nm.

e. Chromatographie éclair sur gel de silice

Les purifications des produits sont effectuées par chromatographie éclair sur gel de silice 30-70 ou 70-200 µm (Sigma).

f. Points de fusion

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Electrothermal IA9100 avec une rampe de température de 1°C.min⁻¹.

g. Infrarouge

Les spectres infrarouges sont relevés sur un spectromètre Perkin-Elmer modèle 281/283, entre 4000 et 200 cm^{-1} .

B. Modes opératoires types et caractérisation des produits

1. Synthèse d'organozinciques

a. A partir de dérivés aromatiques bromés

Synthèse de ArZnBr. 1) Etape de pré-conditionnement. 110 mg (0,05 éq.) de CoBr₂ et 980 mg (1,49 éq.) de poudre de zinc <10 μ m (Aldrich) sont introduits dans un ballon monocol et placés sous argon. 10 mL d'acétonitrile, 130 μ L (0,15 éq.) de chlorure d'allyle en tant qu'adjuvant, 200 μ L de dodécane (référence CPG) et 50 μ L de CF₃CO₂H sont successivement ajoutés au mélange, qui est agité sous flux d'argon à température ambiante pendant 5 minutes. 2) Synthèse de l'organozincique. 10 mmol de ArBr sont introduits dans le mélange. L'évolution de la composition est suivie par chromatographie en phase gazeuse, la présence d'un organométallique étant mise en évidence par la présence de l'aromatique iodé (Ar-I) dans des prélèvements iodolysés, traités par une solution de thiosulfate de sodium et extraits à l'éther. Après 40 minutes d'agitation à température ambiante, le substrat de départ est entièrement consommé.

b. A partir de dérivés aromatiques peu réactifs

Synthèse de ArZnCl ou ArZnOTf. 1) Etape de pré-conditionnement. 1,27 g (1,95 éq.) de poudre de zinc <10 μ m et 219 mg (0,1 éq.) de bromure de cobalt(II), sont introduits dans un ballon monocol et placés sous argon. 6 mL d'acétonitrile, 0,25 mL (0,3 éq.) de chlorure d'allyle, 200 μ L de dodécane (référence CPG) et 50 μ L de CF₃CO₂H sont successivement ajoutés au mélange, qui est agité sous flux d'argon à température ambiante pendant 3 minutes. b) Synthèse de l'organozincique. 4 mL de pyridine, 156 mg (0,1 éq.) de 2,2'-

bipyridine et 10 mmol de ArCl ou ArOTf sont successivement ajoutés et le mélange est porté à 50°C. L'évolution du mélange réactionnel est suivie par chromatographie en phase gazeuse, la présence d'un organométallique étant mise en évidence par la présence de l'aromatique iodé (Ar-I) dans des prélèvements iodolysés, traités par une solution de thiosulfate de sodium et extraits à l'éther. Après 2h30 d'agitation à 50°C, le substrat de départ est entièrement consommé.

2. Synthèse de triflates et de mésylates à partir de phénols

a. Mode opératoire général (d'après réf. 107)

Synthèse de ArOMs. Une solution de 50 mmol de ArOH dans 22mL de pyridine est refroidie à 0°C (bain de glace) dans un tricol, sous atmosphère d'argon. 8,5 mL (50 mmol, 1 éq.) d'anhydride triflique sont introduits dans une ampoule d'addition isobare et ajoutés goutte-à-goutte au mélange sous agitation. Ce dernier prend alors une coloration rouge-orangé prononcée. L'addition est menée pendant 45 minutes, tout en laissant le mélange remonter à la température ambiante, puis la réaction est poursuivie jusqu'à consommation maximale de ArOH (avancement 98%). L'avancement est déterminé par CPG sur des prélèvements hydrolysés par H₂O et extraits à l'éther. 40 mL d'eau sont ensuite ajoutés au mélange, qui est extrait par 3x40mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, traitées par 40 mL de HCl 10%, lavées par 40 mL d'une solution saturée de NaCl et séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, ArOTf est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane).

NB : pour les mésylates, remplacer l'anhydride triflique par le chlorure de méthane sulfonyle. Les temps de réaction sont généralement allongés. Les produits sont purifiés par recristallisation.

b. Analyses

Trifluorométhanesulfonate de phényle [17763-67-6]

 $a \bigvee_{--}^{\nu} \overset{c}{\xrightarrow{}} \overset{O}{\xrightarrow{}} \overset{O}{\underset{||}{\overset{||}{\overset{||}{\overset{}}{\overset{}}}} - CF_3}$

Formule brute : C₇H₅F₃O₃S Analyse élémentaire : calculé C, 37.17; H, 2.23; S, 14.18; F, 25.20; mesuré C, 37.08; H, 2.38; S, 14.38; F, 25.22.

¹⁰⁷ M.E. Mowery, P. DeSHong, J. Org. Chem. 1999, 64, 3266-3270.

M: 226.17 g.mol⁻¹.

Aspect : liquide incolore.

Eluant de purification : pentane.

RMN ¹**H** (**200 MHz, CDCl₃, ppm**)^{107,108} : 7.12 (2H, d, ${}^{3}J_{bc}$ =8.1Hz, H_c), 7.28 (1H, dl, ${}^{3}J_{ab}$ =7.7Hz, H_a), 7.22-7.34 (2H, m, H_b).

RMN ¹³**C** (**50 MHz**, **CDCl**₃, **ppm**)¹⁰⁹ : 119.0 (q, ${}^{2}J_{C-F}$ =318Hz, C_e), 121.4 (2C, C_c), 128.5 (C_a), 130.4 (2C, C_b), 149.8 (C_d).

RMN¹⁹**F** (188 MHz, CDCl₃, ppm)¹⁰⁹ : -73.1 (CF₃).

Masse (m/z, %) : 226 (M⁺,100), 162 (32), 96 (49).

IR (**CDCl₃, cm⁻¹**) : 3060 (f), 1950 (f), 1875 (f), 1585 (F), 1420 (F), 1225 (F).

CPG (40°C (2 min)+10°C/min) : 3.7-3.8 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.92.

Trifluorométhanesulfonate de 4-carbéthoxyphényle [125261-30-5]



Formule brute : $C_{10}H_9F_3O_5S$.

Analyse élémentaire : calc. C, 40.27; H, 3.04; S, 10.75; F, 19.11; mes. C, 40.27; H, 3.12; S, 11.23; F, 19.70. **M :** 298.24 g.mol⁻¹.

Aspect : liquide incolore.

Eluant de purification : pentane.

RMN ¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm) : 1.31 (3H, t, ${}^{3}J_{ab}$ =7.1Hz, H_a), 4.35 (2H, q, ${}^{3}J_{ab}$ =7.1Hz, Hb), 7.26 (2H, d, ${}^{3}J_{ef}$ =8.9Hz, H_e), 8.06 (2H, d, ${}^{3}J_{ef}$ =8.9Hz, H_f).

RMN ¹³**C** (**50MHz, CDCl₃, ppm**) : 14.2 (C_a), 61.6 (C_b), 118.6 (q, ${}^{2}J_{C-F}$ =319Hz, C_h), 121.4 (2C, C_f), 130.8 (C_d), 131.9 (2C, C_e), 152.5 (C_g), 165.0 (C_e).

RMN¹⁹**F** (188MHz, CDCl₃, ppm) : -72.8 (CF₃).

Masse (m/z, %) : 298 (M⁺, 18), 270 (97), 253 (M⁺–EtO, 85), 206 (16), 189 (100), 165 (27), 137 (9), 109

(16), 95 (21).

IR (**CDCl₃, cm⁻¹**) : 3080 (f), 2940 (m), 1925 (m), 1780 (F), 1590 (F).

CPG (80°C+10°C/min) : 4.1-4.2 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.93.

¹⁰⁸ W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco, R. Santi, J. Org. Chem. **1992**, 57, 1481-1486.

¹⁰⁹ G.A. Olah, A. Wu, Synthesis **1991**, 204-206.



Formule brute : $C_9H_7O_4F_3S$. M : 268.21 g.mol⁻¹ Aspect : liquide jaune transparent. Eluant de purification : pentane/éther 9/1. RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm)¹⁰⁷ : 2.56 (3H, s, H_a), 7.32 (2H, d, ³J_{de}=8.8Hz, H_e), 7.99 (2H, d, ³J_{de}=8.8Hz, H_d). RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm)¹⁰⁷ : 26.7 (C_a), 118.8 (q, ²J_{C-F}=319Hz, C_g), 121.6 (2C, C_e), 130.5 (2C, C_d), 136.9 (C_c), 152.6 (C_c), 196.2 (C_b). RMN ¹⁹F (188MHz, CDCl₃, ppm) : -72.7 (CF₃). IR (CDCl₃, cm⁻¹)¹⁰⁷ : 3070 (f), 1920 (f), 1900 (f), 1670 (m), 1590 (F), 1230 (F). Masse (m/z, %) : 268 (M⁺, 14), 253 (M⁺-CH₃, 100), 189 (14), 161(15), 120 (COPhO⁺, 11), 95 (7). CPG (80°C+10°C/min) : 3.3 - 3.4 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.375.

Trifluorométhanesulfonate de 4-cyanophényle [66107-32-2]

Formule brute : C₈H₄F₃NO₃S.

Analyse élémentaire : calc. C, 38.25; H, 1.61; N, 5.58; S, 12.77; F, 22.69; mes. C, 38.98; H, 1.64; N, 5.79; S, 13.50; F, 22.18.

 $M: 251.18 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : liquide incolore.

Eluant de purification : pentane/éther 97/3.

134.5 (2C, C_c), 152.0 (C_e).

RMN¹⁹**F** (188MHz, CDCl₃, ppm) : -72.8 (CF₃).

¹¹⁰ W.M. Segamish, P. DeShong, J. Org. Chem. 2004, 69, 1137-1143.

IR (CDCl₃, cm⁻¹)¹¹⁰: 3100 (m), 1590 (F), 1420 (F), 1240 (F), 1910 (m), 1990 (f). Masse (m/z, %): 251 (M⁺, 100), 187 (M⁺ – CN – 2F, 70), 159 (18), 139 (5), 121 (60), 90 (42). CPG (60°C+10°C/min): 3.8-4.0 min. Rf (pentane/éther 8/2): 0.68.

Méthanesulfonate de phényle [16159-59-5]

Formule brute : C₇H₈O₃S.

Analyse élémentaire : calc. C, 48.82; H, 4.68; O, 27.87; S, 18,62; mes. C, 48.58; H, 4.83; O, 27.92; S,

18.91.

M: 172.20 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

Tf : 62°C (litt.¹¹¹ 62-63°C).

Eluant de recristallisation : cyclohexane.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm)¹¹¹: 3.06 (3H, s, H_e), 7.19-7.40 (5H, m, H_a+H_b+H_c). RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm) : 37.4 (C_e), 112.1 (2C, C_c), 127.5 (C_a), 130.1 (2C, C_b), 149.4 (C_d). IR (CDCl₃, cm⁻¹) : 3060 (f), 3020 (f), 1590 (m), 1350 (f), 1330 (F), 1190 (F), 1140 (F). Masse (m/z, %) : 172 (M⁺,39), 94 (100), 78 (4), 66 (15), 65 (23). CPG (40°C (2 min)+10°C/min) : 8.6 - 8.7 min. Rf (pentane/éther 8/2) : 0.66.

Méthanesulfonate de 4-carbéthoxyphényle

 $a \xrightarrow{D} O \xrightarrow{e} f O \xrightarrow{H} O O \longrightarrow{H} O O \longrightarrow{H} O O \longrightarrow{H} O O \longrightarrow{H} O O \xrightarrow{H} O O \xrightarrow{H} O O \xrightarrow{H} O O \longrightarrow{H} O O \longrightarrow{H} O O \longrightarrow{H} O O \longrightarrow{H} O O \xrightarrow{H} O O \longrightarrow{H} O \longrightarrow{H} O O \longrightarrow{H}$

Formule brute : $C_{10}H_{12}O_5S$. **M :** 244.27 g.mol⁻¹. **Aspect :** solide blanc. **Tf :** 47-48°C.

¹¹¹ V. Percec, J.-Y. Bae, M. Zhao, D.H. Hill, J. Org. Chem. 1995, 60, 176-185.

Eluant de recristallisation : cyclohexane.

RMN¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm) : 1.22 (3H, t, ³J_{ab}=7.1Hz, H_a), 3.01 (3H, s, H_h), 4.21 (2H, q, ³J_{ab}=7.1Hz, $H_{\rm b}$), 7.18 (2H, d, ${}^{3}J_{\rm ef}$ =8.8Hz, Hf), 7.82 (2H, d, ${}^{3}J_{\rm ed}$ =8.9Hz, $H_{\rm e}$). **RMN**¹³**C** (50MHz, CDCl₃, ppm): 14.5 (C_a), 37.9 (C_b), 61.4 (C_b), 122.1 (2C, C_f), 129.6 (C_d), 131.9 (2C, C_e), 152.4 (C_g), 165.4 (C_c).

IR (**CDCl₃, cm⁻¹**) : 2980 (m), 1710 (F), 1600 (m), 1410 (m), 1340 (F), 1270 (F).

Masse (m/z, %): 244 (M⁺, 24), 216 (M⁺–CO, 76), 199 (M⁺–C₂H₅, 56), 165 (M⁺–SO₂Me, 19), 138 (100), 121 (96), 109 (16), 92 (C₆H₄O⁺, 11).

CPG (80°C+10°C/min) : 8.3-8.4 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.14.

Méthanesulfonate de 4-acétylphényle [69497-83-2]



Formule brute : $C_9H_{10}O_4S$.

Analyse élémentaire : calc. C, 50.46; H, 4.70; O, 29.87; S, 14.97; mes. C, 50.08; H, 4.75; O, 30.38; S 15.22. **M**: 214.24 g.mol⁻¹.

Aspect : solide blanc.

Tf: 70-71°C (litt.¹¹¹ 71-72°C).

Eluant de recristallisation : cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15.

RMN ¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹¹¹: 2.62 (3H, s, H_a), 3.20 (3H, s, H_g), 7.38 (2H, d, ³J_{ed}=8.7Hz, H_e), 8.03 $(2H, d, {}^{3}J_{ed} = 8.8Hz, Hd).$

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm) : 26.4 (C_a), 37.6 (C_g), 121.9 (2C, C_e), 130.2 (2C, C_d), 135.7 (C_c), 152.3 (C_f) , 196.4 (C_b) .

IR (**CDCl₃, cm⁻¹**) : 2940 (f), 1680(m), 1590 (F).

Masse (m/z, %): 214 (M⁺, 21), 199 (M⁺-CH₃, 95), 135 (M⁺-SO₂Me, 1), 121 (100), 107 (3), 92 $(C_6H_4O^+, 7), 77(11).$

CPG (70°C+10°C/min) : 8.5-8.6 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.05.

Formule brute : C₈H₇NO₃S.

Analyse élémentaire : calc. C, 48.72; H, 3.58; N, 7.10; O, 24.34; S, 16.26; mes. C, 48.71; H, 3.66; N, 7.16; O, 24.36; S 16.10. M : 197.21 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

Tf : 96°C (litt.¹¹¹ 90-91°C).

Eluant de recristallisation : cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1.

RMN ¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹¹¹: 3.16 (3H, s, H_f), 7.34 (2H, d, ³J_{cd}=8.7Hz, H_c), 7.67 (2H, d, ³J_{cd}=8.7Hz, H_d).

RMN¹³**C** (50MHz, CDCl₃, ppm) : 38.1 (C_f), 111.3 (C_b), 117.7 (C_a), 123.0 (2C, C_d), 134.3 (2C, C_c), 152.0

(C_e).

IR (**CDCl₃, cm⁻¹**) : 1600 (m), 1340 (m), 1200 (F), 1150 (F).

Masse (m/z, %) : 197 (M⁺, 20), 133 (4), 119 (100), 103 (6), 90 (14).

CPG (60°C+10°C/min) : 8.0-8.1 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.05.

3. Couplages entre aromatiques bromés et anhydrides d'acide

a. Mode opératoire général

Synthèse de ArCOR. 1) Etape de pré-conditionnement. 165 mg (0,05 éq.) de CoBr₂ et 1,47 g (1,49 éq.) de poudre de zinc <10 μ m (Aldrich) sont introduits dans un ballon monocol et placés sous argon. 15 mL d'acétonitrile, 185 μ L (0,15 éq.) de chlorure d'allyle en tant qu'adjuvant, 200 μ L de dodécane (référence CPG) et 50 μ L de CF₃CO₂H sont successivement ajoutés au mélange, qui est agité sous flux d'argon à température ambiante pendant 5 minutes. 2) *Couplage*. 15 mmol de ArBr et 16,5 mmol (1,1 éq.) d'anhydride d'acide sont introduits dans le mélange. L'évolution du mélange réactionnel est suivie par chromatographie en phase gazeuse, la présence éventuelle d'un organométallique étant mise en évidence par la présence de l'aromatique iodé (Ar-I) dans des prélèvements iodolysés, traités par une solution de thiosulfate de sodium et extraits à l'éther.

Après consommation totale du substrat bromé, le mélange est traité par 40 mL d'une solution de HCl 1,5M et agité jusqu'à disparition du précipité noir. L'extraction est réalisée avec 3x40 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, traitées par 20 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ afin de neutraliser l'acide issu de l'anhydride éventuellement présent, puis lavées par 40mL d'une solution saturée de NaCl avant d'être séché sur MgSO₄ anhydre. Après évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

NB : lorsque la teneur en CoBr₂ passe à 0,075 éq., utiliser 0,225 éq. de chlorure d'allyle et 1,59 éq. de poudre de Zn. Lorsque la teneur en Co Br_2 est de 0,1 éq., utiliser 0,3 éq. de chlorure d'allyle et 1,69 éq. de poudre de Zn.

b. Analyses

1-(4-méthoxy-phényl)-éthanone [100-06-1]



Formule brute : $C_9H_{10}O_2$.

Analyse élémentaire : calculé C, 71.98; H, 6.71; O, 21.31; mesuré C, 70.65; H, 6.48; O, 21.52.

 $M: 150.17 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc.

Tf : 36°C (litt.¹¹² : 38-39°C).

Eluant de purification : pentane/éther 9/1.

RMN¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹¹³: 2.55 (s, 3H, H_g), 3.85 (s, 3H, H_a), 6.96 (d, ${}^{3}J_{cd} = 8.8$ Hz, 2H, H_c), 7.97 (d, ${}^{3}J_{cd} = 8.9Hz, 2H, H_{d}$).

RMN¹³**C** (50MHz, CDCl₃, ppm)¹¹³: 26.0 (C_g), 55.0 (C_a), 113.4 (2C, C_c), 130.0 (C_e), 130.4 (2C, C_d), 163.2 (C_b), 196.2 (C_f).

Masse (m/z, %)¹¹³: 150 (M⁺, 48), 135 (M⁺ - CH₃, 100), 107 (M⁺ - COCH₃, 6), 92 (M⁺ - CH₃ - COCH₃, 7), 77 (30).

IR (**CDCl**₃, **cm**⁻¹) : 3000 (F), 2560 (f), 1660 (F).

CPG (60°C+10°C/min) : 5.0-5.1 min.

R_f (pentane/éther 8/2) : 0.32.

 ¹¹² A. Citterio, M. Serravalle, E. Vismara, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1831-1834.
¹¹³ K. Usami, M. Isobe, *Tetrahedron* 1996, 52, 12061-12090.



Formule brute : $C_{12}H_{16}O_2$.

Analyse élémentaire : calc. C, 74.97; H, 8.39; O, 16.64; mes. C, 74.58; H, 8.47; O, 16.85.

M: 192.25 g.mol⁻¹

Aspect : huile jaune.

Tf : non mesurable (litt.¹¹⁴ : 27-28°C).

Eluant de purification : pentane/éther 97/3.

$$\begin{split} \text{RMN} \ ^1\text{H} \ (200\text{MHz}, \text{CDCl}_3, \text{ppm})^{115} : \ 0.97 \ (\text{t}, \ ^3J_{ij} = 7.2 \ \text{Hz}, \ 3\text{H}, \ \text{H}_j), \ 1.40 \ (\text{tq}, \ ^3J_{ij} = ^3J_{ih} = 7.2 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ \text{H}_i), \ 1.70 \\ (\text{tt}, \ ^3J_{ih} = \ ^3J_{gh} = 7.2 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ \text{H}_h), \ 2.89 \ (\text{t}, \ ^3J_{gh} = 7.4 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ \text{H}_g), \ 3.82 \ (\text{s}, \ 3\text{H}, \ \text{H}_a), \ 6.90 \ (\text{d}, \ ^3J_{cd} = 8.6 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ \text{H}_c), \ 7.92 \ (\text{d}, \ ^3J_{cd} = 8.6 \ \text{Hz}, \ 2\text{H}, \ \text{H}_d). \\ \\ \text{RMN} \ ^{13}\text{C} \ (\text{50MHz}, \ \text{CDCl}_3, \ \text{ppm})^{115} : \ \ 13.7 \ (\text{C}_j), \ 22.3 \ (\text{C}_i), \ 26.4 \ (\text{C}_h), \ 37.6 \ (\text{C}_g), \ 55.0 \ (\text{C}_a), \ 113.4 \ (2\text{C}, \ \text{C}_c), \ 129.2 \ (2\text{C}, \ \text{C}_d), \ 130.0 \ (\text{C}_e), \ 163.0 \ (\text{C}_b), \ 198.5 \ (\text{C}_f). \\ \\ \text{Masse} \ (\text{m/z}, \ \%)^{116} : \ 192 \ (\text{M}^+, \ 3), \ 163 \ (\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5, \ 2), \ 135 \ (\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9, \ 100), \ 107 \ (\text{M}-\text{CO} - \text{C}_4\text{H}_9, \ 12), \ 77 \ (18). \\ \\ \text{IR} \ (\text{CDCl}_3, \ \text{cm}^{-1})^{115} : \ 3000 \ (\text{F}), \ 2940 \ (\text{F}), \ 1700 \ (\text{F}). \end{split}$$

CPG (60°C+10°C/min) : 8.2 – 8.4 min.

R_f (pentane/éther 8/2) : 0.54.

(4-méthoxy-phényl)-phénylméthanone [99747-42-9]



Formule brute : C₁₄H₁₂O₂. **Analyse élémentaire :** calc. C, 79.22; H, 5.70; O, 15.08; mes. C, 79.02; H, 5.32; O, 14.98. **M :** 212.24 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

 $T_f: 61-63^{\circ}C \text{ (litt.}^{117} 67-68^{\circ}C \text{).}$

¹¹⁴ G. E. Veenstra, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1585-1592.

¹¹⁵ R. D. Rieke, W. R. Klein, T. C. Wu, J.Org. Chem. 1993, 58, 2492-2500.

¹¹⁶ T. Satoh, N. Itoh, K. Gengyo, S. Takada, N. Asakawa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11839-11852.

¹¹⁷ J. P. Hwang, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7199 - 7204.

Eluant de purification : pentane/acétate d'éthyle 97/3 à 96/4.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm)¹¹⁷: 3.83 (s, 3H, H_a); 6.91 (dl, ³J_{cd} =8.8Hz, 2H, H_c); 7.37-7.55 (m, 3H, H_i+H_j); 7.70 (dl, ³J_{hi} =7.6 Hz, 2H, H_h); 7.78 (dl, ³J_{cd} =8.8 Hz, 2H, H_d). **PMN** ¹³C (50MHz, CDCl, ppm)¹¹⁷: 55.4 (C) 112.5 (2C, C) 127.0 (2C, C) 120.7 (2C, C) 120.0 (C)

Masse $(m/z, \%)^{117}$: 212 (M⁺, 54), 181 (M – OCH₃, 11), 135 (M – C₆H₅, 100), 107 (M – COC₆H₅, 9), 77(25). **IR** (**CDCl₃, cm⁻¹**)¹¹⁸: 3100 (m), 3060 (m), 3000 (m), 2880 (m), 1630 (F).

CPG (60°C+10°C/min) : 11.3-11.5 min.

R_f (pentane/acétate d'éthyle 8/2) : 0.45.

4-acétylbenzoate d'éthyle [38430-55-6]



Formule brute : $C_{11}H_{12}O_3$.

Analyse élémentaire : calc. C, 68.74; H, 6.29; O, 24.97; mes. C, 68.65; H, 6.20; O, 24.21.

M: 192.21 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

 $T_f: 54-55^{\circ}C \text{ (litt.}^{119}: 55-56^{\circ}C \text{).}$

Eluant de purification : pentane/éther 9/1.

RMN ¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹¹⁹: 1.33 (t, ${}^{3}J_{ab}$ =7.1 Hz, 3H, H_a), 2.56 (s, 3H, H_i), 4.31 (q, ${}^{3}J_{ab}$ =7.1 Hz, 2H, H_b), 7.92 (d, ${}^{3}J_{ef}$ =8.5 Hz, 2H, H_f), 8.04 (d, ${}^{3}J_{ef}$ =8.4 Hz, 2H, H_e).

RMN ¹³**C** (**50MHz, CDCl**₃, **ppm**)¹¹⁹ : 14.1 (C_a), 26.6 (C_i), 61.1 (C_b), 128.0 (2C, C_f), 129.4 (2C, C_e), 133.9 (C_d), 139.8 (C_g), 165.3 (C_c), 197.1 (C_h).

Masse $(m/z,\%)^{119}$: 192 $(M^+, 19)$, 177 $(M^+ - CH_3, 100)$, 149 $(M^+ - COCH_3, 85)$, 147 $(M^+ - OCH_2CH_3, 39)$, 121 (11), 91(15), 76 (7).

IR (**CDCl₃, cm⁻¹**)¹¹⁹: 2980 (m), 1730 (F), 1690 (F).

CPG (80°C+10°C/min) : 5.3 – 5.4 min.

R_f (pentane/éther 8/2) : 0.35.

¹¹⁸ D.F. Taber, M.R. Sethuraman, J. Org. Chem. 2000, 65, 254-255.

¹¹⁹ Y. Kubota, S. Nakada, Y. Sugi, Syn. Lett. **1998**, 183-185.

4-pentanoylbenzoate d'éthyle [131379-19-6]



Formule brute : $C_{14}H_{18}O_3$. Analyse élémentaire : calc. C, 71.77; H, 7.74; O, 20.49; mes C, 71.56; H, 7.78; O, 19.96. **M**: 234.29 g.mol⁻¹ Aspect: solide blanc. $T_f: 45^{\circ}C \text{ (litt.}^{29d}: 47.5-48^{\circ}C \text{).}$ Eluant de purification : pentane/éther 95/5. **RMN** ¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)^{29d}: 0.95 (t, ${}^{3}J_{ab}$ =7.2 Hz, 3H, H_l), 1.39 (tq, ${}^{3}J_{kl}$ = ${}^{3}J_{kj}$ =7.2 Hz, 2H, H_k), 1.39 (t, ${}^{3}J_{ab}$ =7.1 Hz, 3H, H_a), 1.73 (tt, ${}^{3}J_{ii}$ = ${}^{3}J_{ik}$ =7.3 Hz, 2H, H_i), 2.99 (t, ${}^{3}J_{ii}=7.3$ Hz, 2H, H_i), 4.38 (q, ${}^{3}J_{ab}=7.1$ Hz, 2H, H_b), 7.99 (dl, ${}^{3}J_{ef}=8.4$ Hz, 2H, H_f), 8.11 (dl, ${}^{3}J_{ef} = 8.5$ Hz, 2H, H_e). **RMN** ¹³**C** (50MHz, CDCl₃, ppm)^{29d} : 13.6 (2C, C_a et C_l), 22.1 (C_k), 25.8 (C_j), 38.1 (C_i), 60.9 (C_b), 127.5 (2C, C_f), 129.2 (2C, C_e), 133.6 (C_d), 139.8 (C_g), 165.5 (C_c), 199.7 (C_h) . Masse (m/z,%): 234 (M⁺, 6), 205 (M⁺ – CH₂CH₃, 11), 192 (M⁺ – C₃H₇, 55), 177 (M⁺ – C₄H₉, 100), 149 $(M^{+} - CO - C_{4}H_{9}, 99), 147 (25), 121(M^{+} - CO - C_{6}H_{18}, 8), 104 (8), 91 (6), 76(8).$ **IR** (**CDCl**₃, **cm**⁻¹)^{29d} : 2940 (F), 2900 (m), 1690 (F), 1680 (F). CPG (80°C+10°C/min) : 9.1 – 9.2 min. **R**_f (pentane/éther 8/2) : 0.75.

4-benzoylbenzoate d'éthyle [15165-27-2]



Formule brute : C₁₆H₁₄O₃. Analyse élémentaire : calc. C, 75.57; H, 5.55; O, 18.88; mes. C, 75.65; H, 4.49; O, 18.89. M : 254.28 g.mol⁻¹ Aspect : huile jaune. Eluant de purification : pentane/éther 95/5.

RMN ¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹¹⁵ : 1.40 (t, ${}^{3}J_{ab}$ =7.1Hz, 3H, H_a), 4.40 (q, ${}^{3}J_{ab}$ =7.1Hz, 2H, H_b), 7.47 (dl, ${}^{3}J_{lk}$ =7.5 Hz, 1H, H_l), 7.38-7.64 (m, 2H, H_k), 7.72-7.79 (2dl, ${}^{3}J$ =7.5Hz, 4H, H_j + H_f), 8.10 (dl, ${}^{3}J$ =8Hz, 2H, H_e).

RMN ¹³**C** (**50 MHz**, **CDCl**₃, **ppm**)¹¹⁵: 14.1 (C_a), 61.3 (C_b), 128.4 (2C, C_k), 129.5 (2C, C_e), 129.8 (2C, C_f), 130.2 (2C, C_j), 132.8 (C_l), 133.3 (C_d), 136.8 (C_e), 141.1 (C_g), 165.7 (C_c), 195.8 (C_h).

Masse (m/z,%) : 254 (M⁺, 100), 226 (M⁺ – CO, 39), 209 (M⁺ – OCH₂CH₃, 63), 181 (M⁺ – CO – OCH₂CH₃, 61), 177 (M⁺ - C₆H₅, 55), 149 (M⁺ – CO – C₆H₅, 48), 105 (M⁺ – C₆H₄ – CO – OCH₂CH₃, 80), 77 (C₆H₅⁺, 34).

IR (**CDCl₃, cm⁻¹**)¹¹⁵: 3060 (f), 2940 (m), 1730 (F), 1660 (F).

CPG (80°C+10°C/min) : 11.7 – 11.9 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.68.

4-acétylbenzonitrile [197184-25-1]

Formule brute : C₉H₇NO. Analyse élémentaire : calc. C, 74.47; H, 4.86; N, 9.65; O, 11.02; mes. C, 74.26; H, 4.87; N, 9.62; O, 11.29. M : 145.16 g.mol⁻¹ Aspect : solide jaune. T_f : 57-58°C (Litt.¹²⁰ : 58-59°C). Eluant de purification : pentane/éther 8/2. RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm)¹²¹ : 2.63 (s, 3H, H_g), 7.76 (d, ³J_{cd} = 8.4 Hz, 2H, H_c), 8.03 (d, ³J_{cd} = 8.4 Hz, 2H, H_d). RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm)¹²¹ : 26.8 (C_g), 116.3 (C_b), 118.0 (C_a), 128.7 (2C, C_d), 132.5 (2C, C_c), 139.9 (C_c), 196.6 (C_f). Masse (m/z,%)¹²¹ : 145 (M⁺, 5), 130 (M⁺ – CH₃, 100), 102 (M⁺ – COCH₃, 33), 75(14). IR (CDCl₃, cm⁻¹) : 1690 (F). CPG (60°C+10°C/min) : 4.7-4.9 min.

R_f (pentane/éther 8/2) : 0.22.

¹²⁰ D. Mirarchi, G. L. D. Ritchie, Aust.J.Chem. **1981**, 34, 1443-1450.

¹²¹ H. J. P. Lijser, D. R. Arnold, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1997, 7, 1369-1380.

4-pentanoylbenzonitrile [30611-20-2]



Formule brute : $C_{12}H_{13}NO$.

Analyse élémentaire : calc. C, 76.98; H, 7.00; N, 7.48 ; O, 8.54; mes. C, 76.13; H, 7.16; N, 7.24; O, 9.14. M : 187.24 g.mol⁻¹ Aspect : solide jaune. T_f : 32-33°C (litt.¹²² : 34-36°C). Eluant de purification : pentane/éther 9/1. RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm)¹²² : 0.90 (t, ³J_{ij} =7.2 Hz, 3H, H_j), 1.36 (tq, ³J_{ij}=³J_{ih}=7.4 Hz, 2H, H_i), 1.56 (tt, ³J_{ih}=³J_{gh}=7.4 Hz, 2H, H_h), 2.95 (t, ³J_{gh}=7.3 Hz, 2H, H_g), 7.72 (d, ³J_{cd}=8.2 Hz, 2H, H_c), 8.00 (d, ³J_{cd}=8.2 Hz, 2H, H_d). RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm) : 13.8 (C_j), 22.3 (C_i), 26.1 (C_h), 38.6 (C_g), 116.1 (C_b), 118.0 (C_a), 128.4 (2C, C_d), 132.3 (2C, C_c), 140.0 (C_e), 199.0 (C_f). Masse (m/z,%)¹²² : 187(M⁺, 28), 145 (46), 130 (M⁺ - C₄H₉, 100), 102 (M - CO - C₄H₉, 29), 75(7). IR (CDCl₃, cm⁻¹)¹²² : 2940 (F), 2900 (m), 1690 (F). CPG (60°C+10°C/min) : 8.1 - 8.3 min. R_f (pentane/éther 8/2) : 0.50.

4-benzoylbenzonitrile [1503-49-7]



Formule brute : C₁₄H₉NO.

Analyse élémentaire : calc. C, 81.14; H, 4.30; N, 6.76; O, 7.72; mes. C, 80.59; H, 4.47; N, 6.57; O, 7.93. **M :** 207.23 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

 T_f : 113°C (Litt.¹²³ : 110-114°C).

Eluant de purification : pentane/éther 94/6.

¹²² P.J. Wagner, E.J. Siebert, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 7329-7335.

¹²³ F.J. McEvoy, J.D. Albright, *J.Org.Chem.* **1979**, *44*, 4597-4603.

```
\begin{split} & \text{RMN} \ ^1\text{H} \ (200\text{MHz}, \text{CDCl}_3, \text{ppm})^{115}: \ 7.46 - 7.88 \ (\text{m}, 9\text{H}, \text{H}_c + \text{H}_d + \text{H}_h + \text{H}_i + \text{H}_j). \\ & \text{RMN} \ ^{13}\text{C} \ (50\text{MHz}, \text{CDCl}_3, \text{ppm})^{115}: \ 115.6 \ (\text{C}_b), \ 118.0 \ (\text{C}_a), \ 128.6 \ (2\text{C}, \text{C}_i), \ 130.2 \ (2\text{C}+2\text{C}, \text{C}_d + \text{C}_h), \ 132.2 \ (2\text{C}, \text{C}_c), \ 133.3 \ (\text{C}_j), \ 136.3 \ (\text{C}_g), \ 141.2 \ (\text{C}_e), \ 195.0 \ (\text{C}_f). \\ & \text{Masse} \ (\text{m/z}, \%)^{124}: \ 207 \ (\text{M}^+, \ 93), \ 130 \ (\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5, \ 23), \ 105 \ (\text{M}^+ - \text{NC}-\text{C}_6\text{H}_4, \ 100), \ 102(\text{NC}-\text{C}_6\text{H}_4^+, \ 21), \\ & \ 77(\text{C}_6\text{H}_5^+, \ 49). \\ & \text{IR} \ (\text{CDCl}_3, \text{cm}^{-1})^{115}: \ 1650 \ (\text{F}). \\ & \text{CPG} \ (60^\circ\text{C}+10^\circ\text{C/min}): \ 10.9-11.1. \\ & \text{R}_f \ (\text{pentane/éther} \ 8/2): \ 0.42. \end{split}
```

1-(4-fluorophényl)-éthanone [403-42-9]

Formule brute : C_8H_7FO . Analyse élémentaire : calc. C, 69.56; H, 5.11; F, 13.75; mes. C, 69.28; H, 5.18; F, 12.40. M : 138.14 g.mol⁻¹ Aspect : liquide incolore. Eluant de purification : pentane/éther 97/3. RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm)¹²⁵ : 2.47 (s, 3H, H_f), 7.01 (dd, ³J_{bc}=³J_{bF}=8.7 Hz, 2H, H_b), 7.87 (dd, ³J_{bc}=8.7 Hz, ⁴J_{cF}=5.4 Hz, 2H, Hc). RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm) : 26.4 (Cf), 115.6 (2C, Cb), 131.1 (2C, C_c), 133.3 (C_d), 165.8 (d, ²J_{C-F} =253 Hz, Ca), 196.4 (Ce). RMN ¹⁹F (188MHz, CDCl₃, ppm)¹²⁶ : -105.6 (s, F). Masse (i.e.)¹²⁶ : 138 (M⁺, 10), 123 (M⁺ – CH₃, 100), 95 (46), 75 (20). CPG (40°C[2 min]+10°C/min) : 4.3-4.5 min.

R_f (pentane/éther 8/2) : 0.57.

¹²⁴ P.J. Wagner, R.J. Truman, A.E. Puchalski, R. Wake, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7727-7738.

¹²⁵ W. Brügel, *Handbook of NMR Spectral Parameters*, Volume I, **1979**, Heyden, 47.

¹²⁶ D.J. Adams, J.H. Clark, H. McFarland, J. Fluorine Chem. 1998, 92, 127-129.



Formule brute : C₉H₇F₃O. Analyse élémentaire : calc. C, 57.45; H, 3.75; F, 30.29; mes. C, 57.5; H, 3.87; F, 28.83. **M**: 188.15 g.mol⁻¹ Aspect : huile jaunâtre. T_{f} : non mesurable (litt.¹²⁷ : 30-33°C). Eluant de purification : pentane/éther 97/3. **RMN**¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹²⁸: 2.56 (s, 3H, H_g), 7.63 (dl, ³J_{cd}=8.0Hz, 2H, H_d), 7.97 (dl, ³J_{cd}=8.0Hz, 2H, H_c). **RMN**¹³**C** (50MHz, CDCl₃, ppm) : 26.8 (C_g), 123.7 (q, ${}^{2}J_{CF}$ =271Hz, C_a), 125.7 (2C, C_c), 128.7 (2C, C_d), 134.4 (q, ${}^{3}J_{C-F}=32Hz$, C_b), 139.8 (C_e), 196.9 (C_f). **RMN**¹⁹**F** (188MHz, CDCl₃, ppm)^{148a} : -63.1 (s, CF₃). Masse (m/z, %): 188 (M⁺, 3), 173 (M⁺ - CH₃, 100), 145 (M⁺ - COCH₃, 46), 125 (M⁺ - 2F - CH₃, 4), 95 (5), 75 (3). **CPG** (40°C[2 min]+10°C/min) : 4.5-4.7 min.

R_f (pentane/éther 8/2) : 0.7.

1-(3-méthoxyphényl)-éthanone [586-37-8]



Formule brute : C₉H₁₀O₂. Analyse élémentaire : calc. C, 71.98; H, 6.71; O, 21.31; mes. C, 71.13; H, 6.62; O, 20.50. $M: 150.17 \text{ g.mol}^{-1}$ Aspect : liquide jaune. Eluant de purification : pentane/éther 9/1.

 ¹²⁷ A.G. Hortmann, D.A. Robertson, B.K. Gillard, J. Org. Chem. 1972, 37, 322-324.
¹²⁸ C.J. Pouchert, *The Aldrich Library of NMR Spectra Edition II*, Volume 2, 1983.

RMN ¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹²⁹ : 2.50 (s, 3H, H_i), 3.75 (s, 3H, H_a), 7.02 (dd, ³J_{cd}=8.0 Hz, ⁴J=2.6 Hz, 1H, H_c), 7.28 (dd, ³J_{cd}=³J_{de}=⁷.8 Hz, 1H, H_d), 7.41 (d, ⁴J=2.4 Hz, 1H, H_f), 7.45 (dl, ³J_{ed}=7.7 Hz, 1H, H_e). **RMN** ¹³**C** (50MHz, CDCl₃, ppm)¹²⁹ : 26.5 (C_i), 55.2 (C_a), 112.3 (C_f), 119.3 (C_c), 120.9 (C_e), 129.4 (C_d), 138.7 (C_g), 159.6 (C_b), 197.6 (C_h).

Masse (m/z, %) : 150 (M⁺, 48), 135 (M⁺ – CH₃, 100), 107 (M⁺ – COCH₃, 35), 92 (M⁺ – CH₃ –COCH₃, 8).

IR (**CDCl**₃, **cm**⁻¹) : 3060 (F), 2960 (F), 2840 (F), 1660 (F).

CPG (60°C+10°C/min) : 4.3-4.5 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.45.

3-acétyl-benzonitrile [6136-68-1]

Formule brute : C₉H₇NO.

Analyse élémentaire : calc. C, 74.47; H, 4.86; N, 9.65; O, 11.02; mes. C, 73.02; H, 4.95; N, 9.10; O, 11.33. **M :** 145.16 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

 $T_f: 97-98^{\circ}C$ (litt.¹³⁰: 98°C).

Eluant de purification : pentane/éther 8/2.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm) : 2.56 (s, 3H, H_i), 7.54 (dd, ${}^{3}J_{cd}={}^{3}J_{ed}={}^{7.8Hz}$, 1H, H_d), 7.75 (dl, ${}^{3}J_{cd}={}^{7.7Hz}$, H_c), 8.09 (dl, ${}^{3}J_{ed}={}^{7.7Hz}$, 1H, H_e), 8.12 (s, 1H, H_f).

RMN ¹³**C** (**50MHz, CDCl₃, ppm**)¹³¹ : 26.5 (C_i), 112.9 (C_b), 117.8 (C_a), 129.6 (C_d), 131.9 (C_f), 132.2 (C_e), 135.7 (C_c), 137.5 (C_g), 195.7 (C_h).

Masse (m/z, %) : 145 (M⁺, 5), 130 (M⁺ – CH₃, 100), 102 (M⁺ – COCH₃, 27), 75 (9).

IR (**CDCl₃, cm⁻¹**) : 1690 (F).

CPG (60°C+10°C/min) : 4.7-4.9 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.2.

¹²⁹ F. Sancassan, G. Petrillo, R. J. Abraham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2 **1995**, *11*, 1965-1972.

¹³⁰ H. Yamada, Y. Tsuno, Y. Yukawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1970, 43, 1459-1472.

¹³¹ O. Exner, M. Budesinsky, Magnetic Resonance in Chemistry 1989, 27, 27-36.

1-(3-trifluorométhylphényl)éthanone [312744-48-2]

$$O$$
 C CF_3 f f h g

Formule brute : $C_9H_7F_3O$. Analyse élémentaire : calc. C, 57.45; H, 3.75; F, 30.29; mes. C, 57.21; H, 3.73; F, 28.83. M : 188.15 g.mol⁻¹ Aspect : liquide jaune. Eluant de purification : pentane/éther 96/4. RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm)¹³² : 2.49 (s, 3H, H_a), 7.45 (dd, ³J_{gh} = ³J_{gf} = 7.5 Hz, 1H, H_g), 7.65 (d, 1H, ³J_{gh} = 7.5 Hz, H_h), 7.97 (d, ³J_{gf} = 7.5 Hz, 1H, H_f), 8.04 (s, 1H, H_d). RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm) : 26.4 (C_a), 125.0 (q, ⁴J_{C-F}=19Hz, C_d), 128.6 (q, ²J_{C-F}=240Hz, C_i), 129.2 (C_g), 129.4 (C_f), 131.3 (C_e), 131.7 (C_h), 137.6 (C_c), 196.5 (C_b). RMN ¹⁹F (188MHz, CDCl₃, ppm)^{148a} : -63.0 (s, CF₃). Masse (m/z,%)¹³³ : 188 (M⁺, 3%), 173 (M⁺ – CH₃, 100%), 145 (M⁺ – COCH₃, 52 %), 125 (6), 95(6), 75(4). IR (CDCl₃, cm⁻¹)¹²⁷ : 3060 (m), 2980 (m), 1680 (F), 1330 (F). CPG (40°C[2 mi]+10°C/min) : 4.5 – 4.6 min. Rf (pentane/éther 8/2) : 0.6.

4. Couplages biaryliques dissymétriques (Partie II)

a. Mode opératoire à partir des ArZnBr ou ArZnCl (page 97)

Synthèse de biaryles dissymétriques par catalyse au palladium. L'organozincique de ArBr est préparé comme indiqué ci-avant, sur 15 mmol de substrat. 1 équivalent de Ar'I et 105 mg (0,01 éq.) de PdCl₂(PPh₃)₂ sont alors ajoutés au milieu réactionnel, qui est agité à température ambiante. L'évolution du mélange réactionnel est suivie par chromatographie en phase gazeuse, la présence éventuelle d'un organométallique étant mise en évidence par la présence de l'aromatique iodé (Ar-I) dans des prélèvements iodolysés, traités par une solution de thiosulfate de sodium et extraits à l'éther.

¹³² K. Tanaka, M. Katsuada, F. Ohno, Y. Shiga, M. Oda, M. Miyagi, J. Takehara, K. Okano *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 432-437.

¹³³ V. S. Rao, A. S. Perlin, J. Org. Chem. **1982**, 47, 367-369.

Après consommation totale de l'organozincique, le mélange est traité par 40 mL d'une solution de HCl 1,5M et agité jusqu'à disparition du précipité noir. L'extraction est réalisée avec 3x40 mL d'éther du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, puis lavées par 40mL d'une solution saturée de NaCl avant d'être séché sur MgSO₄ anhydre. Après évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

N.B. : les ArZnCl sont utilisés dans les couplages de la même façon que les ArZnBr. Pour la catalyse par le cobalt (page 100), la procédure générale est identique.

b. Mode opératoire en une seule étape : acétonitrile/pyridine et CoBr₂ (page 104)

Synthèse de Ar-Ar'. 1,65 g (3 éq.) de manganèse et 440 mg (0,2 éq.) de bromure de cobalt(II) sont placés sous argon dans un ballon monocol. 27 mL d'acétonitrile, 10 mmol de ArBr, 20mmol (2 éq.) de Ar'I, 200 μ L de dodécane (référence en CPG) et 50 μ L d'acide trifluoroacétique sont introduits sous argon. Le mélange est agité pendant un « temps d'activation » de 10 secondes puis 3 mL de pyridine sont introduits.

Le mélange est alors agité vigoureusement à 50°C. La réaction est suivie par CPG sur des prélèvements hydrolysés par HCl 2N et extraits à l'éther. Après consommation totale de l'un des deux halogénures aromatiques, le milieu réactionnel est traité par 40 mL d'HCl 1,5M. La phase aqueuse est extraite par 3x40 mL d'éther ou de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 2x30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

c. Mode opératoire en une seule étape : DMF et CoBr₂(bpy) (page 107)

Synthèse de ArAr'. 1,65 g (3 éq.) de manganèse 440 mg (0,2 éq.) de bromure de cobalt(II) et 312 mg (0,2 éq.) de 2,2'-bipyridine sont placés sous argon dans un ballon monocol. 30 mL de N,N-diméthylformamide, 10 mmol de ArBr, 20mmol (2 éq.) de Ar'I, 200 μ L de dodécane (référence en CPG) et 50 μ L d'acide trifluoroacétique sont introduits sous argon.

Le mélange est alors agité vigoureusement à 50°C. La réaction est suivie par CPG sur des prélèvements hydrolysés par HCl 2N et extraits à l'éther. Après consommation totale de l'un des deux halogénures aromatiques, le milieu réactionnel est traité par 40 mL d'HCl 1,5M. La phase aqueuse est extraite par 3 x 40 mL d'éther ou de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 2 x 30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

d. Analyses

4'-méthoxy-3-cyanobiphényl [154197-00-9]

Formule brute : $C_{14}H_{11}NO.$ $M : 209.24g.mol^{-1}$ Aspect : solide blanc. $T_{f} : 70^{\circ}C$ (litt.¹³⁴ : 82-83°C). Eluant de purification : pentane/éther (97/3 à 96/4). RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm)¹⁰¹ : 3.79 (s, 3H, H_a), 6.93 (dl, ³J_{cd}=8.8Hz, 2H, H_c), 7.41 (dl, ³J_{cd}= 8.8Hz, 2H, H_d), 7.44 (dl, ³J_{jk}=7.2Hz, 1H, H_k), 7.48 (ddl, ³J_{jj}=³J_{jk}=7.5Hz, 1H, Hj), 7.68 (dl, 1H, ³J_{ij}=7.5Hz, H_i), 7.71 (sl, 1H, H_g). RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm)¹⁰¹ : 55.3 (C_a), 112.8 (C_b), 114.5 (2C, C_c), 118.9 (C₁), 128.1 (2C, C_d), 129.5 (2C, C_i+C_g), 129.9 (C_j), 130.1 (C_k), 131.2 (C_e), 141.9 (C_f), 159.9 (C_b). Masse (m/z, %)¹⁰¹ : 209 (M⁺, 100), 194 (M⁺ – CH₃, 60), 166 (57), 140 (25). IR (CDCl₃, cm⁻¹) : 3000(m), 2960 (m), 2840 (f), 2230 (F). CPG (60°C+10°C/min) : 11.9-12.0 min. Fig (pentane/éther 8/2) : 0.57.

4'-méthoxy-4-cyanobiphényl [58743-77-4]

NC $\stackrel{i}{\longrightarrow} f e \stackrel{d}{\longrightarrow} OCH_3$

Formule brute : $C_{14}H_{11}NO$. M : 209.24 g.mol⁻¹ Aspect : solide blanc. T_f : 112°C (litt.¹⁰¹ : 104°C). Eluant de purification : pentane/éther (95/5 à 89/11).

¹³⁴ M. Nakamura, K. Sawasaki, Y. Okamoto, S. Takamuku, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1994, 141-146.

4'-méthoxy-(1,1'-biphényl)-4-carboxylate d'éthyle [732-80-9]

Formule brute : $C_{16}H_{16}O_3$.

Analyse élémentaire : calc. C, 74.98; H, 6.29; O, 18.73; mes. C, 74.89; H, 6.25; O, 17.93.

 $M: 256.30 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc.

 T_{f} : 108°C (litt.¹³⁵ : 111°C).

Eluant de purification : pentane/éther (96/4).

RMN ¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹⁰⁴: 1.30 (t, ${}^{3}J_{1k}$ =7.1 Hz, 3H, H₁), 3.73 (s, 3H, H_a), 4.28 (q, ${}^{3}J_{kl}$ =7.1 Hz, 2H, H_k), 6.87 (d, ${}^{3}J_{cd}$ =8.8 Hz, 2H, H_c), 7.44 (d, ${}^{3}J_{dc}$ =9.1 Hz, 2H, H_d), 7.49 (d, ${}^{3}J_{gh}$ =8.8 Hz, 2H, H_g), 7.98 (d, ${}^{3}J_{hg}$ =8.4 Hz, 2H, H_h).

RMN ¹³**C** (**50MHz, CDCl**₃, **ppm**)¹⁰⁴: 14.6 (C₁), 55.5 (C_k), 70.0 (C_a), 114.5 (2C, C_c), 126.5 (2C, C_g), 128.5 (2C, C_d), 128.7 (C_i), 130.2 (2C, C_h), 132.5 (C_e), 145.2 (C_f), 159.9 (C_b), 166.7 (C_j).

Masse $(m/z, \%)^{104}$: 256 (M⁺, 100), 228 (50), 211 (M-CH₃O-CH₃, 74), 183 (M-CO₂-C₂H₅, 14), 168 (M-C₂H₅CO₂-CH₃, 11), 139 (7).

IR (**CDCl₃, cm⁻¹**) : 2940 (m), 2900 (m), 1680 (F).

CPG (**60°C+10°C/min**) : 13.7-13.8 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.63.

¹³⁵ G.W. Gray, J.B. Hartley, B. Jones, *J.Chem.Soc.* **1955**, 1412-1420.

biphényl-4-carboxylate de méthyle [720-75-2]



Formule brute : $C_{14}H_{12}O_2$. M : 212.24 g.mol⁻¹ Aspect : solide blanc. T_f : 118-119°C (litt.¹³⁶ : 116-117°C). Eluant de purification : : pentane/éther (98/2). RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm)¹³⁷ : 3.89 (s, 3H, H_a), 7.35 (m, 3H, H_i+H_j), 7.54 (d, ³J_{hi}=7.4Hz, 2H, H_h), 7.58 (d, ³J_{de}=8.3Hz, 2H, H_e), 8.03(d, ³J_{de}=8.4Hz, 2H, H_d). RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm)¹³⁷ : 52.3 (C_a), 127.2 (2C+2C, C_e+C_h), 128.3 (C_j), 129.0 (2C, C_i), 130.1 (C_e), 130.3 (2C, C_d), 140.1 (C_g), 145.7 (C_f), 167.1 (C_b). Masse (m/z, %) : 212 (M⁺, 60), 181 (M⁺ – OMe, 100), 152 (C₆H₄–C⁶H₄⁺, 38), 76 (C₆H₄⁺, 6). IR (CDCl₃, cm⁻¹) : 3060 (f), 3040 (f), 2960 (f), 1710 (F). CPG (40°C (2 min)+10°C/min) : 14.0-14.2 min. Rf (pentane/éther 8/2) : 0.8.

4-cyanobiphényl [2920-38-9]

Formule brute : $C_{13}H_9N$. Analyse élémentaire : calc. C, 87.12; H, 5.06 ; N, 7.82; mes. C, 87.14; H, 5.20; N, 7.54. M : 179.22 g.mol⁻¹ Aspect : solide blanc. T_f : 86°C (litt.¹³⁸ : 86-87°C). Eluant de purification : pentane/éther (97/3). RMN ¹H (200MHz, CDCl₃, ppm)¹³⁸ : 7.41-7.76 (m, 9H, H_c+H_d+H_g+H_h+H_i). RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm)¹³⁸ : 111.0 (C_b), 119.0 (C_a), 127.4 (2C, C_g), 127.8 (C_i), 128.8 (2C, C_d), 129.2 (2C, C_h), 132.6 (2C, C_c), 139.2 (C_f), 145.7 (C_e).

¹³⁶ V. Percec, J.Y. Bae, D.H. Hill, J. Org. Chem. 1995, 60, 1060-1065.

¹³⁷ S. Riggleman, P. DeShong, J. Org. Chem. 2003, 68, 8106-8109.

¹³⁸ N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11889-11894.

Masse $(m/z, \%)^{101}$: 179 (M⁺, 100), 151 (17), 76 (C₆H₄⁺, 3). **IR** (**CDCl**₃, **cm**⁻¹)¹³⁹ : 3060 (f), 3040 (f), 2220 (F). CPG (40°C (2 min)+10°C/min) : 12.9-13.1 min. **Rf (pentane/éther 8/2) :** 0.66.

biphényl-4-carboxylate d'éthyle [6301-56-0]



Formule brute : $C_{15}H_{14}O_2$.

Analyse élémentaire : calc. C, 79.62; H, 6.24; O, 14.14; mes. C, 79.52; H, 6.27; O, 13.19.

M: 226.27 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

 T_f : 48-49°C (litt.¹⁴⁰ : 50°C).

Eluant de purification : : pentane/éther (98/2).

RMN ¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹⁰⁴: 1.28 (t, ${}^{3}J_{ba} = 7.1$ Hz, 3H, H_a), 4.27 (q, ${}^{3}J_{ab} = 7.1$ Hz, 2H, H_b), 7.20-7.36(m, 3H, H_i+H_k), 7.44-7.53(m, 2H, H_i), 7.51(d, ${}^{3}J_{fe}=8.2$ Hz, 2H, H_{f}), 7.99 (d, ³ J_{ef} =8.4 Hz, 2H, H_{e}).

RMN¹³**C** (**50MHz, CDCl₃, ppm**)¹⁰⁴: 14.3 (C_a), 60.9 (C_b), 126.8 (2C, C_f), 127.1 (2C, C_i), 128.1 (C_k), 128.9 (2C, C_i), 129.3 (C_d), 130.0 (2C, C_e), 140.0 (C_h), 145.5 (C_e), 166.4 (C_c).

Masse (m/z, %)¹⁰⁴: 226 (M⁺, 75), 211 (M-CH₃, 2), 198 (46), 181 (M-OC₂H₅, 100), 153 (M-CH₃, 32), 152 $(38), 76 (C_6 H_4^+, 5).$

IR (**CDCl**₃, **cm**⁻¹) : 3060 (f), 3020 (m), 2940 (m), 1700 (F).

CPG (40°C (2 min)+10°C/min) : 15.3-15.4 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.77.

 ¹³⁹ J.A.J Vink, P.L Verheijdt, J. Cornelisse, E. Havinga, *Tetrahedron* 1972, 28, 5081-5087.
¹⁴⁰ B. Gomberg, *J.Amer. Chem. Soc.* 1924, 46, 2343.

$$F_{3}C \xrightarrow{i} f e \xrightarrow{b} OCH_{3}$$

Formule brute : $C_{14}H_{11}F_{3}O$. Analyse élémentaire : calc. C, 66.66; H, 4.40; F, 22.60; mes. C, 66.67; H, 4.53; F, 21.95. **M**: 252.23 g.mol⁻¹ Aspect : solide beige. **Tf**: 126°C (litt.¹⁴¹ : 130-131°C). Eluant de purification : pentane/éther (98/2). **RMN**¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹⁴²: 3.77 (s, 3H, H_a), 6.92 (d, ³J_{cd} = 8.8 Hz, 2H, H_c), 7.46 (d, ³J_{dc} = 8.8 Hz, $2H, H_d$), 7.57 (s, $4H, H_g + H_h$). **RMN** ¹³**C** (50MHz, CDCl₃, ppm)¹⁴²: 55.4 (C_a), 114.5 (2C, C_c), 125.7 (q, ${}^{2}J_{C-F}$ =273 Hz, C_i), 127.1 (2C, C_h), 128.4 (2C, C_g), 128.5 (2C, C_d), 129.1 (C_i), 132.2 (C_e), 144.4 $(C_f), 160.0 (C_b).$ **RMN**¹⁹**F** (188 MHz, CDCl₃, ppm) : -62.3 (s, CF₃). Masse (m/z, %): 252 (M⁺, 100), 237 (M-CH₃, 29), 209 (49), 183 (M-CF₃), 159 (7), 133 (6). **IR** (**CDCl**₃, **cm**⁻¹) : 3040(f), 2940 (f). CPG (60°C+10°C/min): 8.8-8.9 min. Rf (pentane/éther 8/2) : 0.86.

4-méthoxy-3'-trifluorométhylbiphényl [194873-98-8]

_____b OCH3

Formule brute : C₁₄H₁₁F₃O. Analyse élémentaire : calc. C, 66.66; H, 4.40; F, 22.60; mes. C, 66.54; H, 4.50; F, 22.89. M : 252.23 g.mol⁻¹ Aspect : huile brune.

Tf : non mesurable (litt.¹⁴³ : 30-32°C).

Eluant de purification : pentane/éther (98/2).

¹⁴¹ J. Hannah, W.V. Ruyle, H. Jones, A.R. Matzuk, K.W. Kelly, B.E. Witzel, J.W. Holtz, R.A. Houser, T.Y. Shen, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1093-1100.

¹⁴² T. I. Wallow, B. M. Novak, *J.Org.Chem.* **1994**, *59*, 5034-5037.

¹⁴³ D. N. Kozachuk, J.Org.Chem.USSR (Engl.Transl.) 1971, 7, 1976-1981.

RMN ¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)¹⁴⁴: 3.71 (s, 3H, H_a), 6.87 (d, ${}^{3}J_{cd}$ =8.8 Hz, 2H, H_c), 7.38 (d, ${}^{3}J_{dc}$ =8.8 Hz, 2H, H_d), 7.33-745 (M, 2H, H_h+H_i), 7.58 (d, ${}^{3}J_{gh}$ =7.2 Hz, 1H, H_g), 7.68 (s, 1H, H_j). **RMN** ¹³C (50MHz, CDCl₃, ppm): 55.0 (C_a), 114.4 (2C, C_c), 123.2 (2C, C_i+C_i), 124.4 (q, ${}^{2}J_{C-F}$ =270 Hz, C_i),

128.1 (2C, C_d), 129.2 (C_h), 129.9 (C_g), 129.9 (q, ${}^{3}J_{C-F}$ =86 Hz, C_k), 132.0

 $(C_e), 159.8 (C_b), 141.6 (C_f).$

RMN¹⁹**F** (188 MHz, CDCl₃, ppm) : -62.1 (s, CF₃).

Masse (m/z, %): 252 (M⁺, 100), 233 (M-F, 5), 209 (19), 189 (6), 159 (4).

IR (**CDCl₃, cm⁻¹**) : 3020(m), 2940 (m), 2840 (m).

CPG (60°C+10°C/min) : 9.2-9.3 min.

Rf (pentane/éther 8/2) : 0.76.

4-cyano-(1,1'-biphényl)-4-carboxylate d'éthyle



Formule brute : $C_{16}H_{13}NO_2$.

Analyse élémentaire : calc. C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57; O, 12.73; mes. C, 76.77; H, 5.59; N, 4.99; O, 12.51. $M: 251.28 \text{ g.mol}^{-1}$ Aspect : solide jaune. T_f : 111°C (litt.^{29d} : 114-115°C). Eluant de purification : pentane/éther (95/5). **RMN**¹**H** (200MHz, CDCl₃, ppm)^{29d}: 1.31 (t, ${}^{3}J_{kl}$ =7.1Hz, 3H, H_l), 4.30 (q, ${}^{3}J_{kl}$ =7.1Hz, 2H, H_k), 7.54 (d, ${}^{3}J_{sh}=8.4Hz, 2H, H_{s}), 7.62$ (sl, 4H, H_c+H_d), 8.03 (d, ${}^{3}J_{sh}=8.3Hz, 2H,$ H_h). **RMN** 13 **C** (50MHz, CDCl₃, ppm) 29d : 14.2 (C₁), 61.1 (C_k), 111.7 (C_b), 118.7 (C_a), 127.1 (2C, C_g), 127.9 (2C, C_d), 130.2 (C_i), 130.4 (2C, C_h), 132.7 (2C, C_c), 143.2 (C_e ou C_f), 144.4 (C_e ou C_f), 166.1 (C_i). Masse (m/z, %)^{29d}: 251 (M⁺, 40), 223 (M⁺-CO, 71), 206 (M⁺-OEt, 100), 178 (M⁺-CO₂Et, 27), 151 (34), 75 (4). **IR** (**CDCl**₃, **cm**⁻¹) : 3040 (f), 2980 (m), 2940 (m), 2220 (F), 1710 (F). **CPG** (60°C+10°C/min) : 14.5-14.7 min. **Rf (pentane/éther 8/2) :** 0.39.

¹⁴⁴ D. Badone, M. Baroni, R. Cardamone, A. Ielmini, U. Guzzi, *J.Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170-7173.

C. Manipulations et analyses diverses

1. Mise en évidence de la formation de ArD dans CD₃CN (Partie II, page 34)

a. Principe et limites de la mesure

Le problème posé était de mettre en évidence la réaction d'espèces organométalliques avec le solvant par abstraction d'hydrogène, au cours de la synthèse d'organozinciques à partir des bromures aromatiques. Il fallait pouvoir distinguer le produit obtenu du produit d'hydrolyse.

Pour cela, il a été envisagé de tenter de déceler la formation de « ArD » dans l'acétonitrile deutéré (CD_3CN), par RMN. Ce produit est distinct du produit d'hydrolyse « ArH ». Le substrat choisi pour cette étude est le 4-bromoanisole (**Schéma 57**).



Schéma 57. Produits d'hydrolyse et de solvolyse du 4-bromoanisole dans CD₃CN.

Même s'il est *a priori* possible de distinguer ArH et ArD par la seule forme des signaux des hydrogènes aromatiques, les études préliminaires ont montré qu'en pratique, les spectres obtenus étaient trop ambigus pour que cette distinction puisse être faite.

La méthode envisagée repose par conséquent sur la différence entre les valeurs d'intégration en RMN des signaux des hydrogènes aromatiques pour ArH (I_{ArH}) et ArD (I_{ArD}). Le 4-bromoanisole permet un étalonnage simple de ces valeurs par rapport à la valeur d'intégration du signal des hydrogènes du méthoxy (I_{MeO}). Ainsi :

$$R_{H} = I_{ArH} / I_{MeO} = 5 / 3$$

et
$$R_{D} = I_{ArD} / I_{MeO} = 4 / 3$$

Pour savoir si ArD se forme, il nous faut savoir si la différence entre les rapports d'intégration calculés est significative vis-à-vis de la précision de l'appareillage. La précision du spectromètre utilisé (références données en début de partie expérimentale) est de $\pm 5\%$ pour ce qui est de l'intégration. Or :

$$(R_H - R_D) / R_H * 100 = 20 \%.$$

La différence entre les deux rapports d'intégration est donc suffisamment significative pour pouvoir être décelée par RMN *lorsque chacun des produits est seul en solution*. Les expériences préliminaires ont néanmoins mis en lumière le fait que l'on obtenait vraisemblablement un mélange de ArH et de ArD, avec une valeur d'intégration pour les aromatiques I_{ArExp} . Le rapport $R_{exp} = I_{ArExp} / I_{MeO}$ est alors compris entre 4/3 et 5/3. La certitude de la présence de ArD, qui est notre préoccupation principale, n'est acquise que si la valeur de R_{exp} est significativement différente de 5/3, autrement dit si :

$$(R_H - R_{exp}) / R_H > 5\%.$$

b. Expériences réalisées

Le mode opératoire a été mis au point de façon à minimiser l'apport de sources de protons acides. D'autre part, il fallait idéalement obtenir un rendement de 100% en produit de réduction, c'est-à-dire n'avoir ni ArBr, ni ArZnBr, ni ArAr dans le milieu réactionnel, pour que les spectres soient facilement interprétables.

Mode opératoire 6. 392 mg (6 équivalents) de poudre de zinc et 92 mg (0,1 équivalent) de bromure de cobalt(II) sont placés sous argon dans un tube à hémolyse muni d'un septum. 2mL d'acétonitrile- d_3 (pureté 99,8%) et 0,125 mL (1 mmol) de 4-bromoanisole sont successivement introduits dans le mélange, qui est agité pendant 48 heures à 50°C sous argon. La composition du mélange est déterminée par CPG sur un prélèvement iodolysé, traité par une solution de thiosulfate de sodium et extrait à l'éther. Le mélange réactionnel est laissé à décanter, puis 600µL de surnageant sont prélevés et anaylsés par RMN du proton.

La réaction a été effectuée à trois reprises, avec des résultats variant de quelques pourcents entre les essais. L'un des trois essais sera pris pour exemple.

La composition obtenue par CPG était dans ce cas de 94% de rendement en produit de réduction et de 6% en ArAr, ce qui était conforme à ce que nous attendions. Le spectre RMN présentait deux singulets bien séparés à 3,75 et 3,79 ppm, et un ensemble de multiplets dans la zone des aromatiques. Les intégrations ainsi que les spectres de référence permettaient d'attribuer les signaux comme indiqué dans le **Tableau 27** ciaprès.

δ en ppm (réf. TMS)	Intégration (unités arbitraires)	Multiplicité	Attribution
3,75	15,43 (I _{MeO})	8	Méthoxy ArH+ArD
3,77	1,45	8	Méthoxys ArAr
7,06-7,70	23,98	m	Aromatiques ArH+ArD+ArAr
Tableau 27. Analyse du spectre RMN 1H du mélange réactionnel.			

Le spectre donne immédiatement la valeur de I_{MeO} . Il nous faut cependant soustraire à l'intégration des aromatiques la part correspondant au dimère pour aboutir à I_{ArExp} .

$$I_{ArExp} = 23,98 - 1,45 * 8/6 = 22,05$$

Il vient donc :

$$R_{exp} = I_{ArExp} / I_{MeO} = 22,05 / 15,43 = 1,43$$

On vérifie que $(R_H - R_{exp}) / R_H > 5\%$, donc que la valeur obtenue est significativement différente de R_{ArH} . Il est donc possible de conclure à la présence de ArD dans le mélange. De plus, comme $(R_{exp} - R_D) / R_D$ est également supérieur à 5%, il est pertinent de calculer les proportions respectives de ArH et de ArD.

Pour cela, il nous faut déterminer la valeur d'intégration i_h , en unités arbitraires d'intégration, d'un hydrogène méthoxy du produit de réduction.

$$i_h = I_{MeO} / 3 = 5,14$$

Le nombre d'hydrogènes aromatiques moyen *i*arm pour le mélange ArH+ArD est donc :

$$i_{arm} = I_{ArExp} / i_h = 4,29$$

La proportion d de ArD dans le mélange est alors déduite de :

$$i_{arm} = d * 4 + (1 - d) * 5$$

On aboutit donc dans ce cas à 70% de ArD et 30% de ArH environ. Comme indiqué dans la partie correspondante de ce manuscrit, la proportion de ArD varie suivant les expériences entre 60 et 80% du mélange total.

2. Analyse par RMN du proton du devenir du chlorure d'allyle (Partie II, page 40)

L'objectif de cette série d'expériences était d'identifier les produits issus de la dégradation du chlorure d'allyle dans l'étape de pré-conditionnement. Ceci a été réalisé par RMN du proton, les différents produits étant trop légers pour pouvoir être analysés par CPG à l'aide de l'appareillage dont nous disposions.

a. Manipulations effectuées

Du fait du coût important de l'acétonitrile- d_3 employé pour réaliser les expériences, les concentrations utilisées sont environ 3 fois plus importantes que pour la synthèse du chlorure d'allyle, ce qui est susceptible d'affecter le résultat final. D'autre part, afin de limiter l'apport d'eau dû aux sels hygroscopiques, le bromure de zinc(II) a été laissé de côté lors de ces expériences. Les conditions expérimentales sont données ci-après.

Mode opératoire 7. Les expériences ont été menées sur 0,5 à 1,5 mmol de chlorure d'allyle dans 2 mL d'acétonitrile- d_3 en présence de 2 à 3 équivalents de poudre de zinc éventuellement activée par une goutte de CF₃CO₂H, et selon les cas, en présence de bromure de cobalt(II) (0,5 mmol), sous atmosphère inerte d'argon, à pression constante. Le mélange réactionnel est agité pendant le temps indiqué ci-après avant d'être décanté et prélevé pour analyse, en évitant si possible d'agiter les solutions afin de prévenir tout dégazage.

Le principal problème rencontré lors de cette série d'expériences résulte de la présence de sels de cobalt(II) en solution, qui induisent un élargissement des pics et une perception difficile des éventuels couplages. Une dilution au cinquième dans le tube de RMN a été réalisée lorsque cela était nécessaire.

b. Identification des espèces

Les espèces attendues sont, outre le chlorure d'allyle lui-même, le propène s'il est en partie soluble dans l'acétonitrile, le 1,5-hexadiène (dimère) et éventuellement l'organozincique du chlorure d'allyle.
Des expériences antérieures^{53b} menées au laboratoire ont montré que l'organozincique du bromure d'allyle réagit avec l'acétonitrile par addition sur le groupement nitrile pour former une imine, caractérisée par la présence de la cétone résultant de son hydrolyse. Il nous a donc paru probable que c'est ce produit d'addition, et non l'organozincique, qui apparaîtrait sur les spectres. Par conséquent, nous avons effectué des expériences-étalon avec le bromure d'allyle afin de déterminer le spectre de l'imine en question. Le détail de l'identification de ce composé est donné ci-dessous.

Les espèces allyliques étudiées sont toutes de la forme suivante :



Une fois identifiés les signaux du propène, les dédoublements de pics observés dans la zone correspondant vraisemblablement au déplacement chimique des H_a , ainsi que dans celle correspondant probablement au déplacement chimique des H_e , ont été interprétés comme résultant de la présence de deux diastéréoisomères en équilibre.



Attribution	δ en ppm (réf. TMS)	Intégration	Multiplicité	Constantes de couplage		
H _a (isomère majoritaire)	3,24	10/7	Doublet large	$^{3}J_{ab} = 6,4$ Hz		
H _a (isomère minoritaire)	3,33	4/7	Doublet large	${}^{3}J_{ab} = 8 \text{ Hz}$		
H _b	5,78	1	Multiplet	-		
H_c + H_d	5,17-5,33	2	Multiplet	-		
H _e (isomère majoritaire)	8,86	5/7	Singulet large	-		
H _e (isomère minoritaire)	9,10	2/7	Singulet large	-		
Tableau 28. Interprétation du spectre de la 1-méthyl-but-3-énylidèneamine.						

Il est à noter que sur plusieurs spectres de la série d'expériences, l'intégration totale des H_e n'était pas toujours strictement égale à 1 proton. Ceci peut être attribué à la non protonation de l'imidure correspondant ou, plus vraisemblablement, à la deutériation de ce même imidure.Les protons H_b , H_c et H_d ont des déplacements chimiques qui varient peu en fonction du substituant Y, qu'il s'agisse de H (propène), de Cl (chlorure d'allyle), de Br (bromure d'allyle), du 1,5-hexadiène ou de l'imine. Il en résulte que les zones comprises entre 5,0 et 5,6 ppm (pour H_c et H_d) et 5,9 et 6,1 ppm (pour H_b) sont difficilement exploitables en cas de mélanges d'espèces. Les signaux étudiés se limitent donc à ceux des protons H_a portés par le carbone directement en α de Y.

Les signaux des H_a des différentes espèces identifiables sont résumés dans le **Tableau 29** ci-après. Les proportions sont déduites des valeurs d'intégration dans une expérience-type, rapportées au nombre d'hydrogènes H_a de la molécule considérée.

Substrat	Solvant de RMN	δ en ppm (réf. TMS)	Multiplicité	Constantes de couplage	Proportion ^a	
Allyl-H	CDCl ₃	1,73	Doublet large	${}^{3}J_{ab} = 6,4 \text{ Hz}$	16	
Allyl-Cl	CD ₃ CN	4,12	Doublet large	${}^{3}J_{ab} = 8 \text{ Hz}$	0	
Allyl-Allyl	CD ₃ CN	2,16	Multiplet	-	34	
Allyl- C(=NH)CD ₃	CD ₃ CN	3,24-3,33 (rotamères ?)	Doublets larges	${}^{3}J_{ab} = 6,6 \text{ Hz et}$ 6,8 Hz	49	
Tableau 29. Caractéristiques spectrales des H _a pour les différents composés attendus (réf. 145).						

^a proportions molaires en % sur une expérience-témoin

Les principaux sous-produits résultant du « conditionnement » des solutions en présence de chlorure d'allyle sont donc le propène et le 1,5-hexadiène, ainsi que le produit d'addition sur le solvant. Ces trois composés ne semblent pas perturber pas la formation d'organozinciques dans l'acétonitrile.

3. Décomposition des dérivés d'acides carboxyliques par catalyse au cobalt

Il a été entrepris de comparer la décomposition, dans des conditions de synthèse proches de celles des organozinciques bromés décrites dans le **Mode opératoire 2** page 44, d'un chlorure et d'un anhydride

¹⁴⁵ Attributions réalisées d'après des expériences-témoins et confirmées par les spectres de références de la base de données du National Institute of Advanced Industrial Science and Technology japonais (*www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/menu-e.html*).

d'acide de même radical carboné. Ces substrats devaient de plus être observables par CPG. Par conséquent, ce sont des dérivés d'acide benzoïque qui ont été choisis.

a. Expériences effectuées

Les réactions qui ont été menées sont décrites sur le Schéma 58 ci-après.

CoBr₂ (0,1 éq.) + Zn (1,65 éq.)
$$\xrightarrow{1) CH_3CN (10mL), CF_3CO_2H, t.a., 5 min.}_{2)} ?$$

X = CI, OAc

Schéma 58. Décomposition des chlorures et anhydrides d'acide par catalyse au cobalt.

Les produits de décomposition décelés par CPG dans le cas du chlorure de benzoyle sont rassemblés sur le **Schéma 59** ci-après. Les rendements donnés sont ceux obtenus par CPG après un quart d'heure de réaction (pas d'évolution ultérieure).



Schéma 59. Produits de décomposition du chlorure de benzoyle (rdts CPG par rapport à PhCOCl initial).

La présence d'acide benzoïque s'explique facilement par le traitement des prélèvements : l'origine en est probablement le chlorure de benzoyle n'ayant pas réagi. Il reste donc, après quinze minutes, 41% du substrat initialement introduit. Cette proportion n'évolue pas au cours du temps. La présence des autres produits de dégradation, le benzène (20% de rendement) et la benzophénone (38% de rendement), ne peut par contre s'expliquer que par la formation d'espèces de type acylcobalt. En effet, des travaux réalisés sur les acylnickels RCONi^{II}Cl ont démontré que ces composés pouvaient subir une réaction de décarbonylation, et que leur décomposition était susceptible d'aboutir à des cétones symétriques RCOR¹⁴⁶ (**Schéma 60**).

¹⁴⁶ B. Corain, G. Favero, J. Chem. Soc. Dalton. Trans. 1975, 283-285.



R = alkyl, aryl

Schéma 60. Voie possible de formation des cétones symétriques par catalyse au nickel (d'après la réf. 146).

Le monoxyde de carbone éliminé peut vraisemblablement rester lié au métal. D'autre part, les étapes de décarbonylation et d'échange de ligand peuvent avoir lieu dans l'ordre inverse de celui indiqué.

Il est possible, à partir de ces remarques, d'envisager un cycle similaire où le cobalt(I) agirait en lieu et place du nickel(0), comme c'est déjà le cas pour ce qui est de la synthèse d'organozinciques (voir **Schéma 8** page 23). Ainsi, la formation de benzophénone s'explique à l'aide d'un cycle catalytique du type de celui présenté sur le **Schéma 60** ci-dessus, la présence de benzène et de $(PhCO)_2$ résultant de la dégradation, respectivement sous forme de produit de réduction et de dimère, des espèces intermédiaires phénylcobalt(III) ou (II) et benzoylcobalt(III) ou (II).

Ce résultat va donc dans le sens d'une réactivité trop importante des chlorures d'acide dans le milieu réactionnel. De plus, il accrédite l'hypothèse faite au cours des travaux précédents⁴³ sur le rôle que joue le cobalt dans la décomposition des chlorures d'acide.

Dans les mêmes conditions de réaction, l'anhydride benzoïque se décompose plus lentement et semble-t-il sans réagir avec le cobalt : après 24h, 67% CPG de produit de départ sont récupérés, le reste étant dégradé en acide benzoïque. Le benzène et la benzophénone ne sont pas observés.

b. Conclusion

La comparaison entre l'anhydride benzoïque et le chlorure de benzoyle montre que le premier est plus stable dans le milieu réactionnel employé que le second. Il est tentant d'appliquer cette conclusion à tous les anhydrides, mais ceci doit être tempéré par le fait que les dérivés d'acide benzoïque ont une réactivité plus faible que, par exemple, les dérivés d'acide acétique.

4. Réaction de 4-MeOPhZnBr avec l'oxyde de styrène (page 81)

Synthèse du 4-méthoxy- β -phényl-benzèneéthanol. L'organozincique du 4-bromoanisole est préparé comme décrit ci-avant, sur 15 mmol de substrat. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et 1,7 mL (1 éq.) d'oxyde de styrène sont ajoutés. La réaction est agitée en maintenant la température à 0°C jusqu'à consommation totale de l'organozincique. L'évolution du mélange réactionnel est suivie par chromatographie en phase gazeuse, la présence éventuelle d'un organométallique étant mise en évidence par la présence de l'aromatique iodé (Ar-I) dans des prélèvements iodolysés, traités par une solution de thiosulfate de sodium et extraits à l'éther. La réaction est terminée au bout de 6 heures (rendement CPG en 4méthoxy- β -phényl-benzèneéthanol : 46%).

Le produit de couplage a été isolé sur un autre essai donnant 33% de rendement CPG. Après avoir traité le mélange réactionnel de la même façon que pour les réactions avec les anhydrides d'acide, le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane/éther 95/5 à 7/3). 910 mg (rendement : 26%) de 4-méthoxy- β -phényl-benzèneéthanol sont obtenus sous forme d'une huile jaune.

4-méthoxy-β-phényl-benzèneéthanol [84192-53-0]

MeO

$$\label{eq:spect} \begin{split} & \text{Formule brute : $C_{15}H_{16}O_2$.} \\ & \text{M : } 228.29 \text{ g.mol}^{-1}$. \\ & \text{Aspect : huile jaune.} \\ & \text{T}_{f}: \text{non mesurable (litt.}^{80} 20\text{-}22^{\circ}\text{C}$)$. \\ & \text{RMN}^{1}\text{H} (200 \text{ MHz, CDCl}_3, ppm)^{80}: 1.57 (\text{sl, 1H, OH}), 3.70 (\text{s, 3H, CH}_3\text{O}), 4.05 (\text{sl, 3H, CHCH}_2), 6.78 \\ & (\text{d, } ^{3}\text{J}=8.7\text{Hz}, 2\text{H}, \text{ MeO-C=CH}), 7.10 (\text{d, } ^{3}\text{J}=8.7\text{Hz}, 2\text{H}, \text{ MeO-C=CH}), 7.10 (\text{d, } ^{3}\text{J}=8.7\text{Hz}, 2\text{H}, \text{ MeO-C=CH}), 7.10 (\text{d, } ^{3}\text{J}=8.7\text{Hz}, 2\text{H}, \text{ MeO-C=CH}), 7.10^{-}, 28 (\text{m}, 5\text{H}, \text{C}_6\text{H}_5)$. \\ & \text{RMN}^{13}\text{C} (50 \text{ MHz, CDCl}_3, ppm): 50.1, 55.3, 66.4, 114.3, 126.8 (2C), 128.4 (2C), 128.8 (2C), 129.4 \\ & (2C), 133.5, 141.9, 158.5$. \\ & \text{Masse (m/z, \%): } 228 (\text{M}^+, 5), 197 (\text{M}^+\text{-MeO}, \text{M}^+\text{-CH}_2\text{OH}, 100), 183 (18), 166 (18), 155(15), 129 (2), \\ & 116 (1), 92(1). \\ & \text{CPG (60^{\circ}\text{C}+10^{\circ}\text{C/min}): 12.6\text{-}12.8 \text{ min.} \\ & \text{R}_{f} (\text{pentane/éther 8/2}): 0,07. \end{split}$$

5. Analyses des produits de la réaction de 4-MeOPhZnBr avec CF₃Br

Cette section donne les détails de la réaction décrite page 82, ainsi que de l'identification des produits de cette réaction.

Le mode opératoire suivi est donné ci-dessous.

Mode opératoire 8 : 1) *Synthèse de l'organozincique*. Suivant le **Mode opératoire 2** page 44 sur 20 mmol. 2) *Addition de CF₃Br*. CF₃Br est mis à buller dans la solution pendant 10 min, puis le mélange est placé sous 1 atmosphère de CF₃Br et la réaction est poursuivie pendant 3,5 jours. Le détail des compositions du mélange en CPG est donné ci-après. 3) *Traitement et purification*. Le mélange est traité avec 30 mL d'une solution 1,5M de HCl additionnés de 30 mL d'éther et agité pendant 2 heures jusqu'à ce que les deux phases soient limpides. Les phases sont séparées, puis la phase aqueuse est extraite avec 2×50 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées par 30 mL d'une solution de NaCl saturée et séchées sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés à pression atmosphérique à l'évaporateur rotatif. Une huile orange et un solide blanc miroitant sont obtenus. Après adsorption sur silice, le mélange est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane). Deux fractions F1 (330 mg, liquide incolore) et F2 (770 mg, liquide incolore), de Rf 0,95 dans le mélange pentane/éther 7/3 en volume, contiennent le produit de couplage. Le détail de leur analyse et de leur composition est donné ci-après.

Les compositions du mélange réactionnel telles qu'elles sont obtenues après iodolyse et analyse en GC/MS sont données dans le **Tableau 30** ci-après.

Entrée Te	Tamps				Rendement CPG (%)				
	Temps	ArH	ArCF ₃ ^a	ArCF ₃ ^a	ArCF ₃ ^a	ArBr	ArI	F ₃ CArI ^b	Dimères ^c
1	2 h	18	1	25	1	1	38	7	9
2	4 h	21	1	28	2	1	22	7	17
3	3,5 jours	26	1	36	7	1	0	5	24
Tableau 30. Composition du mélange réactionnel après iodolyse (Ar = MeOPh).									

^a Signaux de masse identique ^b Formule d'après spectre de masse ^c Mélange de Ar₂, de (F₃CAr)₂ et de Ar-Ar-CF₃

Il apparaît, d'après les résultats consignés ci-dessus, que les trois isomères de $ArCF_3$ sont synthétisés, dont l'un de façon majoritaire. Cependant, il n'est pas possible de déterminer en CPG de quel isomère il s'agit. Il est d'autre part intéressant de remarquer la formation d'un organozincique où le groupement CF_3 s'est vraisemblablement inséré sur un autre carbone que celui portant le zinc (« F_3CArI »), ce composé étant vraisemblablement à l'origine des différents dimères observés.

Les analyses en spectrométrie de masse des deux fractions isolées F1 et F2 mettent en évidence cinq produits, trois de masse 176 (ArCF₃) déjà évoqués et deux de masse 244 correspondant à Ar(CF₃)₂, non décelés dans les mélanges réactionnels précédents, probablement du fait d'une rampe de température trop rapide en CPG.

Les compositions é	évaluées par GC/MS	des deux fractions so	ont données ci-après	(Tableau 31).
--------------------	--------------------	-----------------------	----------------------	---------------

Entrée Fraction	Fraction	Rendement CPG (%)							
	ArCF ₃	ArCF ₃	ArCF ₃	$Ar(CF_3)_2$	$Ar(CF_3)_2$				
1	F1	21	55	9	11	3			
2	F2	3	73	21	2	1			
Tableau 31. Composition des deux fractions isolées.									

Dans chacune des deux fractions, le même isomère de ArCF₃ est majoritaire, ce qui facilite son identification en RMN du proton (dans CDCl₃). En effet, la zone des aromatiques dans les deux fractions présente une paire de doublets très nets (à respectivement 7,56 et 6,96 ppm avec une constante de couplage commune de 8,7 Hz, intégrant chacun pour 2H) ainsi qu'un singulet à 3,84 ppm (intégrant pour 3H). Ces signaux correspondent à un composé para et sont identiques à ceux donnés dans la littérature pour le 4trifluorométhylanisole¹⁴⁷. La RMN du fluor-19 dans CDCl₃ des deux fractions confirme l'analyse précédemment effectuée et permet, grâce aux données de la littérature¹⁴⁸, d'identifier chacun des trois isomères de ArCF₃ et d'évaluer la composition du mélange (Tableau 32).

Entrée Fraction	Emotion	Composition molaire (%)						
	<i>m</i> -ArCF ₃	<i>p</i> -ArCF ₃	o-ArCF ₃	$Ar(CF_3)_2$	$Ar(CF_3)_2$			
1	F1	22	62	7	5	4		
2	F2	3	77	18	1	1		
Tableau 32. Composition molaire des deux fractions isolées évaluée par RMN ¹⁹ F.								

 ¹⁴⁷ B. Folléas, I. Marek, J. F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron* 2000, 56, 275-283.
 ¹⁴⁸ (a) R.T.C. Brownlee, D.J. Craik, *Aust. J. Chem.* 1980, *33*, 2555-2559. (b) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *J. Chem. Soc.* Perkin. Trans. 1 1980, 661-664.

INDEX DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INDEX DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES (PAR ORDRE DE CITATION)

Sont incluses les références citées dans les annexes.

- E.R. Ottosen, M. D. Sørensen, F. Björkling, T. Skak-Nielsen, M.S. Fjording, H. Aaes, L. Binderup, J. Med. Chem. 2003, 46, 5651-5662.
- **1b.** Y. Urawa, H. Naka, M. Miyazawa, S. Souda, K. Ogura, J. Organomet. Chem. **2002**, 653, 269-278.
- 1c. Rossi, A. Carpita, P. Pazzi, L. Mannina, D. Valensin, *Tetrahedron* 1999, 55, 11343-11364.
- 2a. R.H. Friend, R.W. Gymer, A.B. Holmes, J.H. Burroughs, R.N. Marks, C. Talliani, D.D.C. Bradley, D.A. Dos Santos, J.L. Brédas, M. Löglund, W.R. Salaneck, *Nature* 1999, *397*, 121-128.
- 2b. A. Kraft, A.C. Grimsdale, A.B. Holmes, Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 402-428.
- 4. D. Seebach, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979, 18, 239-258.
- 5. R.K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177-4236.
- 6. J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* 2002, 102, 1359-1469.
- 7. S.P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263-303.
- 8a. I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, Chem. Rev. 2000, 100, 3009-3066.
- 8b. M. Shibasaki, C.D.J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* 1997, *53*, 7371-7395.
- 8c. R.F. Heck dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, 1991, Vol. 4, pp. 521-549.
- 9a. K. Sonogashira, J. Organomet. Chem. 2002, 653, 46-49.
- **9b.** K. Sonogashira dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, **1991**, Vol. 3, pp. 521-549.
- 10a. D.M. Huryn dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press
 : Oxford, 1991, Vol. 1, pp. 49-75.
- 10b. J.A. Kozlowski dans Comprehensive Organic Synthesis, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, 1991, Vol. 4, pp. 169-198.
- M. Hudlicky dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press
 : Oxford, **1991**, pp. 895-922.
- 12. F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, Chem. Rev. 2002, 102, 4009-4091.
- T. William Bentley dans *The Chemistry of Functional Groups : the Chemistry of Sulfonic Acids, Esters and their Derivatives*, édité par S. Patai et Z. Rappoport. . John Wiley and Sons : New York, 1991, pp 671-696.
- T. Imamoto dans *Comprehensive Organic Synthesis*, édité par B. M. Trost et I. Fleming. Pergamon Press : Oxford, **1991**, Vol 8., pp. 793-809.

- 15. C. Galli, T. Pau, *Tetrahedron* 1998, 54, 2893-2904.
- J. Chen, W.J.G.M. Peijnenburg, X. Quan, Y. Zhao, D. Xue, F. Yang, *Chemosphere* 1998, 37, 1169-1186.
- 17. E. Frankland, *Liebigs Ann.* 1849, 71, 171-213.
- **18.** L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd Edition, , Cornell University Press, **1960**, pp 64-107.
- 19. A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 4414-4435.
- 20a. P. Knochel, R. D. Singer, Chem. Rev. 1993, 93, 2117-2188.
- 20b. P. Knochel, J. J. Almena Prea, P. Jones, *Tetrahedron* 1998, 54, 8275-8319.
- 21. P. Wipf, Synthesis 1993, 537-557.
- 22a. P. Knochel, R. D. Singer, Chem. Rev. 1993, 93, 2117-2188.
- 22b. P. Knochel, J. J. Almena Prea, P. Jones, *Tetrahedron* 1998, 54, 8275-8319.
- 23a. E. I. Negishi, A. O. King, N. Okukado, J. Org. Chem. 1977, 42, 1821-1823.
- 23b. E. I. Negishi, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 340-348.
- 24a. E. I. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, A. T. Miller, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5181-5184.
- 24b. R. A. Grey, J. Org. Chem. 1984, 49, 2288-2289.
- 25a. C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 15512-1520.
- 25b. B.C.G. Söderberg, Coord. Chem. Rev. 2003, 241, 147-247.
- 25c. K. Afarinkia, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 2025-2046.
- 26a. K. Takagi, Chem. Lett. 1993, 469-472.
- 26b. K. Takagi, Y. Shimoishi, K. Sasaki, Chem. Lett. 1994, 2055-2058.
- 26c. I. Mutule, E. Suna, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3909-3912.
- 26d. T. N. Majid, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* 1990, *31*, 4413-4416.
- 27. R. Ikegami, A. Koresawa, T. Shibata, K. Takagi, J. Org. Chem. 2003, 68, 2195-2199.
- 28. F.F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1017-1021.
- **29a.** R.D. Rieke, *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 52-60.
- 29b. R.D. Rieke, M.V. Hanson, Tetrahedron 1997, 53, 1925-1956.
- 29c. S.-H. Kim, M.V. Hanson, R.D. Rieke, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 2197-2200.
- **29d.** L. Zhu, R.M. Wehmeyer, R.D. Rieke, J. Org. Chem. **1991**, 56, 1445-1453.
- 29e. R.D. Rieke, S.J. Uhm, P.M. Hudnall, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 269-270.
- 29f. R. D. Rieke, P. M. Hudnall, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 7178-7179.
- **30.** R. D. Rieke, US Patent n°5964919, **1995**.
- 31. C.E. Tucker, T.N. Majid, P. Knochel, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 3983-3985.
- **32.** C.L. Raston, G. Salem dans *The Chemistry of Functional Groups : the Metal-Carbon Bond*, , édité par F. R. Hartley. John Wiley and Sons : New York, **1987**, Vol. 4, pp 159-306.
- 33a. P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F.F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 4302-4320.

- **33b.** A. E. Jensen, W. Dohle, I. Sapountzis, D. M. Lindsay, V. A. Vu, P. Knochel, *Synthesis* **2002**, 565-569.
- 33c. G. Varchi, A. E. Jensen, W. Dohle, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, Synlett 2001, 477-480.
- **33d.** M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449-7453.
- **33e.** L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1701-1703.
- 34. C. Lambert, P. von Ragué Schleyer, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 1129-1140.
- 35. I. Klement, M. Röttlander, C.E. Tucker, T.N. Majid, P. Knochel, *Tetrahedron* 1996, 52, 7201-7220.
- 36. D.J. Ramon, M. Yus, Eur. J. Org. Chem. 2000, 225-237.
- 37a. W. E. Parham, C.K. Badsher, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 300-305.
- **37b.** W. E. Parham, R.M. Piccirili, J. Org. Chem. **1977**, 42, 257-260.
- **37c.** W. E. Parnham, L.D. Jones, J. Org. Chem. **1976**, 41, 1187-1191.
- 37d. W. E. Parnham, L.D. Jones, J. Org. Chem. 1976, 41, 2704-2706.
- 37e. W.E. Parnham, L.D. Jones, Y. Sayed, J. Org. Chem. 1975, 40, 2394-2399.
- 39. O. Buriez, C. Cannes, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, J. Electroanal. Chem. 2000, 495, 57-61.
- 40a. S. Sibille, V. Ratovelomanana, J. Périchon, J. Chem. Soc., Chem Commun. 1992, 283-284.
- 40b. S. Sibille, V. Ratovelomanana, J. Y. Nédélec, J. Périchon, Synlett 1993, 425-426.
- 41. S. Seka, O. Buriez, J.Y. Nedelec, J. Périchon, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 2534-2538.
- 42a. H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 3867-3870.
- 42b. H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, Brevet n°01/08880, France, 2001.
- **43.** H. Fillon, *Thèse de l'Université Paris XII-Val de Marne* **2000-2003.**
- **44.** J.Y. Nédélec, J. Périchon, M. Troupel dans *Topics in Current Chemistry*, édité par . Springer-Verlag : Berlin, **1997**, *185*, 141-171.
- 45. C. Gosmini, S. Lasry, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron* 1998, 54, 1289-1298.
- 46. C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1941-1942.
- **47a.** C. Gosmini, Y. Rollin, J. Périchon, Brevet n°99/08480, **1999**.
- 47b. C. Gosmini, Y. Rollin, J. Y. Nédélec, J. Périchon, J. Org. Chem. 2000, 65, 6024-6026.
- 47c. E. Le Gall, C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron* 2001, *57*, 1923-1927.
- 47d. H. Fillon, C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3843-3846.
- 48. H. Fillon, E. Le Gall, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5941-5944.
- 49. F. M'Halla, J. Pinson, J.M. Savéant, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 4120-4127.
- 50. O. Buriez, I. Kazmierski, J. Périchon, J. Electroanal. Chem. 2002, 537, 119-123.
- 51. S. Seka, *Thèse de l'Université Paris XII-Val de Marne* 2001-2004.
- **52.** M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*. Prentice-Hall : Englewood Cliffs, N. Y., **1954**, 122-137 et 1056-1059.
- **53a.** E. E. Blaise, C. R. Acad. Sci. **1904**, 138, 284-286.
- 53b. Y. Rollin, S. Derien, E. Duñach, C. Gébehenne, J. Périchon, *Tetrahedron* 1993, 49, 7723-7732.
- 54. C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* 1991, 91, 165-195.

- 55. J.K. Stille dans *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, édité par F.R. Hartley et S. Patai. John Wiley and Sons : New York, **1985**, Vol. 2, pp 625-787.
- 56a. J. M. Penney, J.A. Miller, Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4989-4992.
- 56b. J.A. Miller, J.W. Dankwardt, J. M. Penney, Synthesis 2003, 1643-1648.
- 56c. J.A. Miller, J.W. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1907-1910.
- 56d. J.J. Garcia, N.M. Brunkan, W.D. Jones, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 9547-9555.
- 56e. F.L. Taw, P.S. White, R.G. Bergman, M. Brookhart, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 4192-4193.
- 56f. J.A. Miller, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6991-6993.
- 57. T. William Bentley dans *The Chemistry of Functional Groups : the Chemistry of Sulfonic Acids, Esters and their Derivatives*, édité par S. Patai et Z. Rappoport. . John Wiley and Sons : New York, 1991, pp 671-696.
- 58. A. Devasagayaraj, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8411-8414.
- 59. C.K. Reddy, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 1700-1701.
- 60a. G. Cahiez, H. Avedissian, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 6159-6162.
- 60b. H. Avedissian, L. Bérillon, G. Cahiez, P. Knochel, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 6163-6166.
- 61a. F.F. Kneisel, Y. Monguchi, K.M. Knapp, H. Zipse, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4875-4879.
- 61b. K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5374-5375.
- 62. H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron* 2003, 59, 8199-8202.
- **63.** *Friedel-Crafts and Related Reactions*, édité par G.A. Olah. Interscience Publishers, John Wiley and Sons : New York, **1963**, Vol. 1-4.
- 64a. F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, M. Sato, Tetrahedron Lett. 1979, 4303-4306.
- 64b. M.K. Erbele, G.G. Kahle, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2303-2304.
- 65a. V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3677-3680.
- 65b. V. Fiandanese, G. Marchese, V. Martina, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4805-4808.
- 65c. C. Cardellicchio, V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2053-2056.
- 66. C. Duplais, F. Bures, I. Sapountzis, T.J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 2968-2970.
- 67. S. Karagöz, D.K. Astley, S.T. Astley, Appl. Organomet. Chem. 2000, 14, 341-344.
- 68. R.D. Rieke, J.D. Brown, X. Wu, Synth. Commun. 1995, 25, 3923-3930.
- 69a. I. Klement, H. Stadtmüller, P. Knochel, G. Cahiez, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1927-1930.
- 69b. G. Cahiez, B. Laboue, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3545-3546.
- 70a. G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *Synthesis* 1977, 130-133.
- 70b. G. Friour, G. Cahiez, J. F. Normant, Synthesis 1984, 37-40.
- 70c. G. Friour, G. Cahiez, J. F. Normant, Synthesis 1985, 50-54.
- 71. B.H. Lipshutz, S. Sengupta, Org. React. 1992, 41, 135-631.
- 72. J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524.
- 73. N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483.

- 74a. M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109-3112.
- 74b. N. A. Bumagin, D. N. Korolev, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3057-3060.
- 74c. L. J. Gooβen, K. Ghosh, Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 3458-3460.
- 74d. R. Kakino, S. Yasumi, I. Shimizu, A. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75, 137-148.
- 74e. L. J. Gooβen, K. Ghosh, Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 3458-3460.
- 75a. M. Kosugi, K. Shimizu, A. Ohtani, T. Migita, *Chem. Lett.* 1981, 829-830.
- 75b. H. Azizian, C. Earborn, A. Pidcock, J. Organomet. Chem. 1981, 215, 49-58.
- 75c. A.N. Kashin, I.G. Bumagina, A.N. Bumagin, I.P. Bakunin, Zh. Org. Khim. 1981, 17, 905-911.
- 76a. T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 3447-3450.
- 76b. T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510.
- 77. A. Saiga, K.M. Hossain, K. Takagi, *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 4629-4632.
- 78. B.H. Lipshutz, K. Woo, T. Gross, D.J. Buzard, R. Tirado, *Synlett* 1997, 477-478.
- 79. F. Molnar, G. A. Luinstra, M. Allmendiger, B. Rieger, *Chem. Eur. J.* 2003, *9*, 1273-1280.
- S. K. Taylor, D. L. Clark, K. L. Heinz, S. B. Schramm, C. D. Westermann, K. K. Barnell, J. Org. Chem. 1983, 48, 592-596.
- 81. www.teap.org/REPORTS/REPORTS%20DOWNLOADS/HTOC94.pdf.
- 82a. J.M. Paratian, E. Labbé, S. Sibille, J. Périchon, J. Organomet. Chem. 1995, 489, 137-143.
- 82b. J.M. Paration, S. Sibille, J. Périchon, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 53-54.
- J. Chaussard, J.C.-Follest, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, S. Sibille, M. Troupel, Synthesis 1990, 369-381.
- 84a. M. Heintz, O. Sock, C. Saboureau, J. Périchon, M. Troupel, *Tetrahedron* 1988, 44, 1631-1636.
- 84b. G. Silvestri, S. Gambino, G. Filardo, A. Gulotta, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1984, 23, 979-980.
- 84c. A. Jutand, S. Négri, A. Mosleh, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 1729-1730.
- 84d. S. Torii, H. Tanaka, T. Hamatani, K. Morisaki, A. Jutand, F. Pflugger, J.-F. Fauvarque, *Chem. Lett.* 1986, 169-172.
- 84e. J.F. Fauvarque, C. Chevrot, A. Jutand, M. François, J. Périchon, J. Organomet. Chem. 1984, 264, 273-281.
- 84f. M. Troupel, Y. Rollin, J. Périchon, *Nouv. J. Chim.* 1981, *5*, 621-625.
- K. Tamao dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, 1991, Vol. 3, pp. 435-480.
- 86. R.M. Magid, Tetrahedron Lett. 1980, 36, 1901-1930.
- 87a. K.-G. Chung, Y. Miyake, S. Uemura, J Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 2725-2729.
- 87b. S. Suzuki, M. Shiono, Y. Fujita, Synthesis 1983, 804-806.
- 87c. T. Fujisawa, T. Sato, M. Kawashima, K. Naruse, K. Tamai, Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3583-3586.
- 87d. T. Sato, M. Takeuchi, T. Itoh, M. Kawashima, T. Fujisawa, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1817-1820.
- 87e. T. Hayashi, M. Konishi, K.-I. Yokota, M. Kumada, J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1981, 313.
- 88. M. Kosugi, K. Ohashi, K. Akuzawa, T. Kamazoe, H. Sano, T. Migita, Chem. Lett. 1987, 1237-1238.
- 89. D. Bouyssi, V. Gerusz, G. Baline, Eur. J. Org. Chem. 2002, 2445-2448.

- 90. D. Rodriguez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, J. Org. Chem. 2003, 68, 2158-2520.
- 91a. H. Matsushita, E.I. Negishi, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 2882-2884.
- 91b. E.-I. Negishi, S. Chaterjee, H. Matsushita, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 3737-3740.
- 92a. K. Sekiya, E. Nakamura, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 5155-5156.
- 92b. E. Nakamura, S. Aoki, K. Sekiya, H. Oshino, I. Kuwajima, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 8056-8066.
- 92c. H. Ochiai, Y. Tamaru, K. Tsubaki, Z.-I. Yoshida, J. Org. Chem. 1987, 52, 4418-4420.
- 93. P. Gomes, *Thèse de l'Université Paris XII-Val de Marne*, 1999-2002.
- 94a. K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 4374-4376.
- 94b. R.J.P. Corriu, J. P. Masse, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 144.
- 95a. A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863.
- 95b. H. Shinokubo, K. Oshima, Eur. J. Org. Chem. 2004, 2081-2091.
- 96. A.F. Littke, G.C. Fu, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176-4211.
- **97.** K.A. Horn, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1317-1350.
- 98. T. Ohe, T. Tanaka, M. Kuroda, C.S. Cho, K. Ohe, S. Uemura, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1999, 72, 1851-1855.
- 99. E. Riguet, M. Alami, G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4397-4400.
- **100.** P.E. Fanta, *Synthesis* **1974**, 9-21.
- 101. J. Hassan, C. Hathroubi, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* 2001, *57*, 7845-7855.
- 102. C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5039-5042.
- 103. C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 201-203.
- 104. P. Gomes, H. Fillon, C. Gosmini, E. Labbé, J. Périchon, *Tetrahedron* 2002, 58, 8417-8424.
- 105. E. Le Gall, C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 267-269.
- 106. P. Gomes, C. Gosmini, J. Périchon, Org. Lett. 2003, 1043-1045.
- 107. M.E. Mowery, P. DeSHong, J. Org. Chem. 1999, 64, 3266-3270.
- 108. W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco, R. Santi, J. Org. Chem. 1992, 57, 1481-1486.
- 109. G.A. Olah, A. Wu, Synthesis 1991, 204-206.
- 110. W.M. Segamish, P. DeShong, J. Org. Chem. 2004, 69, 1137-1143.
- 111. V. Percec, J.-Y. Bae, M. Zhao, D.H. Hill, J. Org. Chem. 1995, 60, 176-185.
- 112. A. Citterio, M. Serravalle, E. Vismara, Tetrahedron Lett. 1982, 23, 1831-1834.
- 113. K. Usami, M. Isobe, *Tetrahedron* 1996, 52, 12061-2090.
- 114. G. E. Veenstra, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* 1978, 34, 1585-1592.
- 115. R. D. Rieke, W. R. Klein, T. C. Wu, J.Org.Chem. 1993, 58, 2492-2500.
- 116. T. Satoh, N. Itoh, K. Gengyo, S. Takada, N. Asakawa, *Tetrahedron* 1994, 50, 11839-11852.
- 117. J. P. Hwang, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Tetrahedron* 2000, 56, 7199 7204.
- 118. D.F. Taber, M.R. Sethuraman, J. Org. Chem. 2000, 65, 254-255.
- 119. Y. Kubota, S. Nakada, Y. Sugi, Syn. Lett. 1998, 183-185.
- 120. D. Mirarchi, G. L. D. Ritchie, Aust.J. Chem. 1981, 34, 1443-1450.
- 121. H. J. P. Lijser, D. R. Arnold, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1997, 7, 1369-1380.

- 122. P.J. Wagner, E.J. Siebert, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 7329-7335.
- 123. F.J. McEvoy, J.D. Albright, J.Org. Chem. 1979, 44, 4597-4603.
- 124. P.J. Wagner, R.J. Truman, A.E. Puchalski, R. Wake, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7727-7738.
- 125. W. Brügel, Handbook of NMR Spectral Parameters, Volume I, 1979, Heyden, 47.
- 126. D.J. Adams, J. H. Clark, H. McFarland, J. Fluorine Chem. 1998, 92, 127-129.
- 127. A.G. Hortmann, D.A. Robertson, B.K. Gillard, J. Org. Chem. 1972, 37, 322-324.
- 128. C.J. Pouchert, The Aldrich Library of NMR Spectra Edition II, Volume 2, 1983.
- 129. F. Sancassan, G. Petrillo, R. J. Abraham, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1995, 11, 1965-1972.
- 130. H. Yamada, Y. Tsuno, Y. Yukawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1970, 43, 1459-1472.
- 131. O. Exner, M. Budesinsky, Magnetic Resonance in Chemistry 1989, 27, 27-36.
- **132.** K. Tanaka, M. Katsuada, F. Ohno, Y. Shiga, M. Oda, M. Miyagi, J. Takehara, K. Okano *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 432-437.
- 133. V. S. Rao, A. S. Perlin, J. Org. Chem. 1982, 47, 367-369.
- 134. M. Nakamura, K. Sawasaki, Y. Okamoto, S. Takamuku, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1994, 141-146.
- 135. G.W. Gray, J.B. Hartley, B. Jones, J.Chem.Soc. 1955, 1412-1420.
- 136. V. Percec, J.Y. Bae, D.H. Hill, J. Org. Chem. 1995, 60, 1060-1065.
- 137. S. Riggleman, P. DeShong, J. Org. Chem. 2003, 68, 8106-8109.
- 138. N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, *Tetrahedron* 1999, 55, 11889-11894.
- 139. J.A.J Vink, P.L Verheijdt, J. Cornelisse, E. Havinga, *Tetrahedron* 1972, 28, 5081-5087.
- 140. B. Gomberg, J.Amer. Chem. Soc. 1924, 46, 2343.
- 141. J. Hannah, W.V. Ruyle, H. Jones, A.R. Matzuk, K.W. Kelly, B.E. Witzel, J.W. Holtz, R.A. Houser, T.Y. Shen, J. Med. Chem. 1978, 21, 1093-1100.
- 142. T. I. Wallow, B. M. Novak, J.Org. Chem. 1994, 59, 5034-5037.
- 143. D. N. Kozachuk, J.Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) 1971, 7, 1976-1981.
- 144. D. Badone, M. Baroni, R. Cardamone, A. Ielmini, U. Guzzi, J. Org. Chem. 1997, 62, 7170-7173.
- **145.** Base de données du National Institute of Advanced Industrial Science and Technology japonais (*www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/menu-e.html*).
- 146. B. Corain, G. Favero, J. Chem. Soc. Dalton. Trans. 1975, 283-285.
- 147. B. Folléas, I. Marek, J. F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron* 2000, 56, 275-283.
- 148a. R.T.C. Brownlee, D.J. Craik, Aust. J. Chem. 1980, 33, 2555-2559.
- 148b. Y. Kobayashi, I. Kumadaki, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 1980, 661-664.
- 149. M. Hudlicky dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, 1991, pp. 895-922.
- 150. F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, Chem. Rev. 2002, 102, 4009-4091.
- M. Kaftory dans The Chemistry of Functional Groups, Supplement D: the Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides, édité par S. Patai et Z. Rappoport. John Wiley and Sons: New York, 1983, Vol.2, pp 1229-1263.

- 152. C. P. Andrieux, J. M. Savéant, D. Zann, Nouv. J. Chim. 1984, 8, 107-116.
- 153. Y.R. Luo, Int. J. Chem. Kinetics 2002, 34, 453-456.
- **154.** J. Chen, W.J.G.M. Peijnenburg, X. Quan, Y. Zhao, D. Xue, F. Yang, *Chemosphere* **1998**, *37*, 1169-1186.
- 155. R.A. Rossi, A.B. Pierini, A.B. Peñéñory, Chem. Rev. 2003, 103, 71-167.
- 156. J.Y. Becker dans The Chemistry of Functional Groups, Supplement D : the Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides, édité par S. Patai et Z. Rappoport. John Wiley and Sons : New York, 1983, Vol.2, pp 203-286.
- 157. D.G. Peters dans Organic Electrochemistry (4th Ed.), édité par H. Lund et O. Hammerich. Marcel Dekker : New York, 2001, pp 341-377.
- 158. M. Troupel, Y. Rollin, O. Sock, G. Meyer, J. Périchon, Nouv. J. Chem. 1986, 10, 593-599.
- **159.** M.M. Baizer, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 935-969.
- 160a. M.A. Fox, D.A. Chandler, C. Lee, J. Org. Chem. 1991, 56, 3246-3255.
- 160b. Y. Rollin, M. Troupel, D.G. Tuck, J. Périchon, J. Organomet. Chem. 1986, 303, 131-137.
- 160c. S. Torii, H. Tanaka, K. Morisaki, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1655-1658.
- 160d. G. Schiavon, G. Bontempelli, B. Corain, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1981, 1074-1081.
- 160e. M. Troupel, Y. Rollin, S. Sibille, J. Périchon, J. Organomet. Chem. 1980, 202, 435-446.
- 161. G. Meyer, M. Troupel, J. Périchon, J. Organomet. Chem. 1990, 393, 137-142.
- 162a. M. Durandetti, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, J. Org. Chem. 1996, 61, 1748-1755.
- 162b. M. Durandetti, S. Sibille, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, Synth. Commun. 1994, 24, 145-151.
- 162c. A. Conan, S. Sibille, E. d'Incan, J. Périchon, J. Chem. Soc., Chem Commun. 1990, 48-49.
- 163a. A. Zapf, M. Beller, *Topics in Catalysis* 2002, 19, 101-109.
- 163b. C.E. Tucker, J.G. de Vries, *Topics in Catalysis* 2002, 19, 111-118.
- 164. C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9531-9541.
- 165a. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971, 44, 581.
- 165b. R.F. Heck, J.P. Nolley Jr., J. Org. Chem. 1972, 37, 2320-2322.
- 166. K. Takagi, N. Hayama, S. Inokawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 3691-3695.
- 167a. S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, M. Baidossi, D.E. Ponde, Y. Sasson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 2000,1809-1812.
- 167b. S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, H. Wiener, Y. Sasson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1999, 2481-2484.
- 167c. S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, H. Wiener, Y. Sasson, Tetrahedron Lett. 1999, 55, 14763-14768.
- 167d. J. Hassan, V. Penalva, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* 1998, 54, 13793-13804.
- 168. H. Normant, Bull. Chem. Soc. Fr. 1972, 2161-2175.
- **169.** C.L. Raston, G. Salem dans *The Chemistry of Functional Groups : the Metal-Carbon Bond*, , édité par F. R. Hartley. John Wiley and Sons : New York, **1987**, Vol. 4, pp 159-306.
- 170. D. J. Ramon, M. Yus, Eur. J. Org. Chem. 2000, 225-237.

- (a) W. E. Parham, C. K. Badsher, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 300-305. (b) W. E. Parham, R. M. Piccirili, J. Org. Chem. 1977, 42, 257-260. (c) W. E. Parham, L. D. Jones, J. Org. Chem. 1976, 41, 2704-2706. (d) W. E. Parham, L. D. Jones, J. Org. Chem. 1976, 41, 1187-1191. (e) W.E. Parham, L. D. Jones, Y. Sayed, J. Org. Chem. 1975, 40, 2394-2399.
- 172. G. Cahiez, A. Martin, T. Delacroix, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6407-6410.
- 173. A. Fürstner, H. Brunner, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 7009-7012.
- 174a. A.B. Chopa, M.T. Lockhart, V.B. Dorn, Organometallics 2002, 21, 1425-1429.
- 174b. A.B. Chopa, M.T. Lockhart, G. Silbestri, Organometallics 2000, 19, 2249-2250.
- 175a. C. Laza, E. Duñach, Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 580-583.
- 175b. C. Laza, E. Duñach, C.R. Chimie 2003, 6, 185-187.
- 176a. M. Yus, R.P. Herrera, A. Guijarro, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3455-3458.
- 176b. I. Gómez, E. Alonso, D. J. Ramón, M. Yus, Tetrahedron 2000, 56, 4043-4052.
- 177a. D. Prim, J.-M. Campagne, D. Joseph, B. Andrioletti, Tetrahedron 2002, 58, 2041-2075.
- 177b. J.A. Marshall, Chem. Rev. 2000, 100, 3163-3185.
- 178. M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, Synlett 2000, 1043-1045.
- 179a. O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, J. Org. Chem. 2000, 65, 9268-9271.
- 179b. M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, J. Org. Chem. 2000, 65, 164-168.
- 179c. M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, J. Org. Chem. 1997, 62, 6458-6459.
- **180a.** L.J. Gooβen, A.-R.S. Ferwanah, *Synlett* **2001**, 1801-1803.
- 180b. P. Babin, B. Benneteau, M. Theurig, J. Dunoguès, J. Organomet. Chem. 1993, 446, 135-138.
- 180c. Y. Hatanaka, T. Hiyama, Tetrahedron Lett. 1987, 40, 4715-4718.
- 180d. C. Eaborn, R.W. Griffiths, A. Pidcock, J. Organomet. Chem. 1982, 225, 331-342.
- 180e. H. Matsumoto, K. Shono, Y. Nagai, J. Organomet. Chem. 1981, 208, 145-152.
- 180f. H. Matsumoto, K. Yoshihiro, S. Nagashima, H. Watanabe, Y. Nagai, J. Organomet. Chem. 1977, 128, 409-413.
- 180g. D. Azarian, S.S. Dua, C. Eaborn, D.R.M. Walton, J. Organomet. Chem. 1976, 117, C55-C57.
- 180h. H. Matsumoto, S. Nagashima, K. Yoshihiro, Y. Nagai, J. Organomet. Chem. 1975, 85, C1-C3.
- 181a. A.S. Manoso, P. DeShong, J. Org. Chem. 2001, 66, 7449-7455.
- 181b. M. Murata, K. Suzuki, S. Watanabe, Y. Masuda, J. Org. Chem. 1997, 62, 8569-8571.
- **182.** D.G. Barceloux, *Clinical Toxicology* **1999**, *37*, 201-216.
- **183.** D.G. Barceloux, *Clinical Toxicology* **1999**, *37*, 239-258.
- **184.** C. Melber, D. Keller, I. Mangelsdorf, Fiche toxicologiques de l'OMS (*www.who.org.*) **2002**.
- **185.** *www.sfc.fr.*
- 186. R.D.W. Kemmit, D.R. Russel dans *Comprehensive Organometallic Chemistry*, édité par G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel. Pergamon Press, 1982, pp 1-276.
- 187. G.N. Schrauzer, E. Deutsch, J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 3341-3350.
- 188a. H. Shimakoshi, W. Ninomiya, Y. Hisaeda, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 2001, 1971-1974.

- 188b. L.J. Klein, K.S. Alleman, D.G. Peters, J.A. Karty, J.P. Reilly, J. Electroanal. Chem. 2000, 481, 24-33.
- 188c. K.S. Alleman, D.G. Peters, J. Electroanal. Chem. 1999, 460, 207-213.
- 188d. D. Pletcher, H. Thompson, J. Electroanal. Chem. 1999, 464, 168-175.
- 188e. C. Cannes, F. Bedioui, S. Condon-Gueugnot, J.-Y. Nédélec, J. Devynck, New. J. Chem. 1999, 23, 489-494.
- **188f.** A.A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, J. Electroanal. Chem. **1998**, 444, 241-245.
- 188g. A.A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1996, 1613-1618.
- 188h. S.A. Kaufman, T. Phanijpand, A.J. Fry, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8105-8108.
- 188i. A.J. Fry, U.N. Sirisoma, J. Org. Chem. 1993, 58, 4919-4924.
- 188j. F. Bedioui, Y. Robin, J. Devynck, J. Organomet. Chem. 1987, 326, 117-138.
- 188k. J.-M. Duprilot, F. Bedioui, J. Devynck, J.-C. Folest, C. Bied-Charreton, J. Organomet. Chem. 1985, 286, 77-90.
- 1881. A. Puxeddu, G. Costa, N. Marsich, J. Chem. Soc., Dalton. Trans. 1980, 1489-1493.
- 188m. A.J. Moad, L.J. Klein, D.G. Peters, J.A. Karty, J.P. Reilly, J. Electroanal. Chem. 2002, 531, 163-169.
- 188n. A.A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1993, 2091-2096.
- 1880. A.M. Van den Bergen, D.J. Brockway, B.O. West, J. Organomet. Chem. 1983, 249, 205-225.
- 189. S. Margel, F.C. Anson, J. Electrochem. Soc. 1978, 125, 1232-1235.
- 190. D.-L. Zhou, P. Walder, R. Scheffold, L. Walder, Helv. Chem. Acta 1992, 75, 995-1011.
- 191. A.J. Fletcher, S.D.R. Christie, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 1657-1668.
- 192. K.P.C. Vollhardt, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1984, 23, 539-556.
- **193a.** M.J. Eichberg, R.L. Dorta, D.B. Grotjahn, K. Lamottke, M. Schmidt, K.P.C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9324-9337.
- 193b. F. Slowinski, C. Aubert, M. Malacria, J. Org. Chem. 2003, 68, 378-386.
- 193c. D.Llerena, O. Buisine, C. Aubert, M. Malacria, Tetrahedron 1998, 54, 9373-9392.
- 193d. J. A. Varela, L. Castedo, M. Maestro, J. Mahía, C. Saá, Chem. Eur. J. 2001, 7, 5203-5213.
- **193e.** I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, D. Šaman, M. Tichý, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4046-4050.
- 194a. Y. Wakatsuki, O. Nomura, K. Kitaura, K. Morokuma, H. Yamakazi, J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 1907-1912.
- 194b. D.R. McAlister, J.E. Bercaw, R.G. Bergman, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 1666-1667.
- 195a. J.E. Lyons, H.K. Myers, A. Schneider, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 638-639.
- 195b. M. Lautens, J. C. Lautens, A.C. Smith, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 5627-5628.
- 195c. H. Brunner, M. Muschiol, F. Prester, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1990, 29, 652-653.
- 196a. G. Hilt, S. Lüers, K. Harms, J. Org. Chem. 2004, 69, 624-630.
- **196b.** O. Pardigon, A. Tenaglia, G. Buono, J. Mol. Cat. A : Chemical **2003**, 196, 157-164.

- **196c.** I.F. Duan, C.H. Cheng, J.S. Shaw, S.S. Cheng, K.F. Liou, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1991**, 1347-1348.
- 196d. O. Pardigon, A. Tenaglia, G. Buono, J. Org. Chem. 1995, 60, 1868-1871.
- 196e. O. Pardigon, G. Buono, *Tetrahedron : Assymetry* 1993, 4, 1977-1980.
- 197a. G. Hilt, S. Lüers, Synthesis 2003, 1784-1786.
- 197b. G. Hilt, K.I. Smolko, B.V. Lotsch, Synlett 2002, 1081-1084.
- **197c.** G. Hilt, K.I. Smolko, *Synthesis* **2002**, 686-692.
- **197d.** G. Hilt, F.-X. du Mesnil, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6757-6761.
- 198. Y.K. Chung, Coord. Chem. Rev. 1999, 188, 297-341.
- 199a. T. Rajesh, M. Periasamy, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 117-118.
- 199b. N.Y. Lee, Y.K. Chung, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 3145-3148.
- 200. L.F. Elsom, J.D. Hunt, A. McKillop, Organomet. Chem. Rev. A 1972, 8, 135-152.
- 201. K. Fagnou, M. Lautens, Chem. Rev. 2003, 103, 169-196.
- 202. T. Kauffmann, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 386-403.
- 203a. T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4137-4139.
- 203b. Y. Ikeda, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6514-6515.
- 204. K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5374-5375.
- 205. J.-X. Wiang, Y. Fu, Y. Hu, K. Wang, Synthesis 2003, 1506-1510.
- 206. Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, Inorg. Synth. 1989, 26, 189-200.
- 207a. L.S. Hegedus, P.M. Kendall, S.M. Lo, J.R. Sheats, J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 5448-5452.
- 207b. L.S. Hegedus, S.M. Lo, D.E. Bloss, J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 3040-3042.
- 208. W. Keim, J. Organomet. Chem. 1967, 8, P25-P26.
- **209.** C. Krug, J.F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 1674-1679.
- 210. F. Chemla, J. Normant, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3157-3160.
- 211. W. Schlenk, W. Schlenk, Chem. Ber. 1929, 62, 920-924.
- 212. H. Günter, *NMR Spectroscopy*. J. Wiley and Sons : New York, 1973, pp 340-379.
- 213a. L. Zetta, G. Gatti, Org. Magn. Res. 1972, 4, 585-589.
- **213b.** D. Leibfritz, B.O. Wagner, J.D. Roberts, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 173-183.
- 213c. R. Waack, L.D. McKeever, M.A. Doran, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1969, 117.
- 213d. W. Kitching, W. Adcock, B.F. Hegarty, Aust. J. Chem. 1968, 21, 2411-2416.
- **213e.** R. Waack, L.D. McKeever, M.A. Doran, E.B. Baker, G.A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1272-1275.
- **214.** J.A. Ladd, Spectrochim. Acta, **1966**, 22, 1157-1163.
- 215. A.J. Jones, D.M. Grant, J.G. Russel, G. Fraenkel, J. Phys. Chem. 1969, 73, 1624-1626.
- 216. G. Fraenkel, D.G. Adams, R.R. Dean, J. Phys. Chem. 1968, 72, 944-952.
- **217.** J. Boersma, F.J.A. Des Tombe, F. Weijers, G.J.M. Van der Kerk, *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *124*, 229-233.
- 218. V.S. Petrosyan, O.A. Reutov, J. Organomet. Chem. 1974, 76, 123-169.

- **219.** D.F. Evans, G.V. Fazarkerley, J. Chem. Soc. (A), **1971**, 184-189.
- 220. D.F. Evans, M.S. Khan, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1966, 67-68.
- 221. D.F. Evans, M.S. Khan, J. Chem. Soc. (A), 1967, 1643-1648.
- 222. D.F. Evans, R.F. Philips, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1973, 978-981.
- 223. C. F. Smith, C. Tamborski, J. Organomet. Chem. 1971, 32, 257-262.

Igor KAZMIERSKI – Thèse de l'Université Paris XII 2001-2004

ACTIVATION D'HALOGENURES AROMATIQUES ET FORMATION DE LIAISONS CARBONE-CARBONE PAR CATALYSE AU COBALT Synthèse et réactivité d'organozinciques aromatiques Couplages biaryliques dissymétriques

ANNEXES

Compléments bibliographiques Etude d'un organozincique par RMN Hypothèses mécanistiques

INTRODUCTION AUX ANNEXES

L'objectif de la présence de ces Annexes est d'approfondir ou de porter un éclairage différent sur certains aspects du travail présenté dans le manuscrit de thèse.

L'Annexe 1 est consituté de compléments bibliographiques à la Partie I. Il nous semblait en effet intéressant de pouvoir replacer la synthèse d'organozinciques aromatiques dans un contexte plus général d'activation des halogénures aromatiques : ceci permet notamment de situer les méthodes développées au laboratoire par rapport à leurs « concurrentes » plusieurs fois évoquées au cours de la discussion. Il nous paraissait également important de dresser un bilan des connaissances sur la catalyse par des complexes de bas degré d'oxydation du cobalt : ce second chapitre souligne l'originalité de la démarche suivie au laboratoire tout en mettant en valeur les analogies existantes entre celle-ci et les travaux d'autres groupes.

Dans l'Annexe 2 est détaillée l'étude par RMN d'organozinciques aromatiques préparés par catalyse au cobalt. Cette série d'expériences s'inscrivait dans la thématique de compréhension des phénomènes, et a permis d'écarter certaines suppositions portant sur la réactivité de ces espèces organométalliques.

Enfin, des hypothèses mécanistiques concernant les principaux phénomènes impliquant le cobalt (formation de biaryles et couplages des ArZnBr avec les anhydrides d'acide) sont regroupées dans l'**Annexe 3**.

Tout en n'étant pas nécessaires à la lecture du manuscrit, ces compléments apportent donc des arguments aux hypothèses et opinions formulées au cours de la discussion.

ANNEXE 1 : COMPLEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I. ACTIVATION D'HALOGENURES AROMATIQUES PAR INVERSION DE POLARITE

Résumé. Deux types d'activation des ArX par inversion de polarité peuvent être envisagés, suivant la possibilité de stabiliser ou non l'intermédiaire nucléophile. Les méthodes concertées sont généralement d'un emploi aisé dans la mesure où tous les réactifs sont introduits en même temps. Les méthodes séquencées permettent la formation d'organométalliques à partir des ArX dans une première étape, pour ensuite effectuer la réaction de couplage, de façon généralement plus sélective. Cependant, la préservation des fonctionnalités sensibles requiert souvent, dans les deux cas, des conditions particulières.

L'étude bibliographique qui suit développe les éléments donnés dans le paragraphe A de la **Partie I** (page 15), en détaillant certains points. Elle a pour but de montrer en quoi l'activation des halogénures aromatiques est utile et en quoi elle s'avère problématique, et de donner les grandes méthodes d'activation par inversion de polarité du carbone portant l'halogène.

A. Réduction des halogénures aromatiques : éléments de réactivité

Suivant la voie d'accès envisagée, les mécanismes décrits pour l'activation des halogénures aromatiques peuvent varier. Cependant, la *réactivité* des ArX, prise dans le sens général de facilité/rapidité d'obtention des intermédiaires activés, suit les mêmes tendances quelle que soit la méthode. En effet, il est généralement constaté que les conditions de formation de ces intermédiaires sont liées à la force de la liaison carbone-halogène¹⁴⁹. La force de cette liaison peut être conditionnée par deux facteurs principaux : la nature de l'atome ou du groupe d'atomes qui est désigné par X, et la nature ainsi que la position du ou des groupements fonctionnels présent(s) sur le noyau aromatique.

¹⁴⁹ M. Hudlicky dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon Press : Oxford, **1991**, pp. 895-922.

1. Nature de l'halogène ou du pseudo-halogène

La réactivité observée pour un halogénure organique, y compris aromatique, va généralement dans le sens I>Br>Cl>>F, à structure égale^{11,150}.Cette tendance peut être corrélée à divers paramètres physiques de la liaison carbone-halogène, comme par exemple l'énergie de dissociation et la distance interatomique.

Dans le cas des halogénures de méthyle, les énergies de dissociation de la liaision carbonehalogène sont les suivantes¹⁴ : Me-I 234 kJ.mol⁻¹, Me-Br 293 kJ.mol⁻¹, Me-Cl 351 kJ.mol⁻¹, Me-F 452 kJ.mol⁻¹. Le même classement est observé pour les halogénures de benzyle¹⁵ (PhCH₂-I 214 kJ.mol⁻¹, PhCH₂-Br 256 kJ.mol⁻¹, PhCH₂-Cl 310 kJ.mol⁻¹) ainsi que dans le cas qui nous intéresse plus particlièrement, celui des halogénobenzènes¹⁵ : Ph-I 281 kJ.mol⁻¹, Ph-Br 346 kJ.mol⁻¹, Ph-Cl 408 kJ.mol⁻¹. Il faut à ce sujet noter que pour un même halogène, les substrats benzyliques possèdent une liaison C-X plus faible que les substrats aromatiques, et sont également, dans les faits¹², plus *réactifs* que ces derniers vis-à-vis des réactions impliquant une rupture de la liaison C-X. En ce qui concerne la longueur moyenne de la liaison carbone-halogène dans les halogénures aromatiques, elle évolue dans le même sens¹⁵¹: 2,10Å pour C-I, 1,90Å pour C-Br, 1,74Å pour C-Cl et 1,36Å pour C-F.

Autrement dit, plus la liaison se rompt facilement, et plus l'halogénure aromatique est réactif vis-à-vis d'une réaction de réduction. Cette tendance se retrouve par exemple dans les potentiels standards de réduction du chlorobenzène (-2,78 V/ECS) et du bromobenzène (-2,44 V/ECS) dans le DMF¹⁵², le second étant plus facilement réductible que le premier.

Pour ce qui est des pseudo-halogénures auquels nous nous intéressons, à savoir carboxylates et sulfonates aromatiques, peu d'études les comparant aux halogènes dans le cas des aromatiques ont été menées, bien que des données chiffrées permettent de les classer entre eux de façon relativement homogène en fonction des réactions considérées. Ainsi, les ordres de réactivité OAc<OTFAc<OTs et OTs~OMs<OTf peuvent être avancés, de même que OTs<Cl<Br⁵⁷.

2. Nature et position du ou des groupement(s) fonctionnel(s)

¹⁵⁰ F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, Chem. Rev. 2002, 102, 4009-4091.

¹⁵¹ M. Kaftory dans *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D : the Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides*, édité par S. Patai et Z. Rappoport. John Wiley and Sons : New York, **1983**, Vol.2, pp 1229-1263.

¹⁵² C. P. Andrieux, J. M. Savéant, D. Zann, *Nouv. J. Chim.* **1984**, *8*, 107-116.

La force de la liaison carbone aromatique-halogène est liée, dans une certaine mesure, au caractère électrodonneur ou électroattracteur du ou des substituants présent(s) sur le noyau aromatique. Ainsi, un électroattracteur affaiblira la liaision C-X — on parle souvent d'halogénure aromatique « activé » même si « facilement activable » nous semble plus exact. Un électrodonneur, à l'inverse, renforcera la liaison C-X (halogénure aromatique « désactivé »).

Il est possible de juger du caractère électrodonneur ou électroattracteur d'un substituant en se référant à son coefficient de Hammett⁵⁴ σ_m ou σ_p (obtenus respectivement pour des substituants en position *méta* ou *para* par rapport au centre réactionnel considéré), ou, de façon plus intuitive, d'utiliser certains paramètres calculés à partir de ces valeurs :

- le paramètre F, composante inductive, aussi appelé paramètre de champ ou field parameter ;

– le paramètre *R*, composante mésomère ou de résonance.

Ces notions sont familières dans la mesure où elles se réfèrent aux effets des substituants dans les réactions de type Friedel et Crafts⁶³. Il est utile de rappeler que les valeurs *positives* se réfèrent à un caractère *électroattracteur*, et les valeurs *négatives* à un caractère *électrodonneur*.

Les valeurs de F et de R pour les principaux substituants que nous avons considéré au cours de ce travail sont données dans le **Tableau 33** ci-après. Il est cependant nécessaire de préciser que ces valeurs peuvent varier suivant les auteurs et les différentes façons de les calculer⁵⁴. D'autre part, la question de la corrélations entre force de la liaison carbone aromatique-X et coefficients de Hammett ne semble pas avoir encore été abordée à notre connaissance, bien que d'autres types de liaisons aient été étudiés avec plus ou moins de succès¹⁵³. La discussion qui suit porte donc sur des tendances plutôt que sur des relations exactes.

Substituant	F	R	Substituant	F	R	
–H	0	0	-CF ₃	0,38	0,16	
–OMe	0,29	-0,56	-СОМе	0,33	0,17	
–Me	0,01	-0,18	-CO ₂ Me	0,34	0,11	
NMe ₂	0,15	-0,98	-CN	0,51	0,15	
Tableau 33. Valeur des paramètres de champ et de résonance pour des substituants courants (réf. 54).						

¹⁵³ Y. R. Luo, Int. J. Chem. Kinetics 2002, 34, 453-456.

Parmi les substituants présentés, ceux rassemblés dans la partie gauche du Tableau 33 sont plus électrodonneurs par résonance que l'hydrogène, alors que ceux de droite sont plus électroattracteurs que l'hydrogène. Le terme de résonance prend généralement plus d'importance lorsque le substituant est en position *ortho* ou *para* vis-à-vis du centre réactionnel.

Intuitivement, il semble donc plus simple d'activer un halobenzonitrile NC-Ph-X qu'un halotoluène Me-Ph-X, à halogène et position du substituant égales. Cependant, il faut prendre en considération le fait que les substituants électroattracteurs les plus courants portent des fonctionnalités qui en font également de bons électrophiles, tels que, entre autres, les carbonyles et les nitriles. Ce caractère électrophile les rend évidemment sensibles à tout processus impliquant une un apport d'électrons, c'est-à-dire, par exemple, une attaque nucléophile ou une réduction.

3. Importance relative des deux facteurs

Seuls quelques éléments permettent de juger de l'importance relative de la nature de X et de celle du groupement fonctionnel dans le cadre du problème qui nous intéresse, peu de données ayant pu être rassemblées.

Il semble ressortir des différentes études répertoriées que la facilité d'accès à l'intermédiaire activé est toujours très sensible à la nature de l'halogène^{14,15,154}, alors que l'influence du substituant, elle, varie en fonction du phénomène, et donc du mécanisme d'activation, considéré.

A titre d'exemple, les potentiels standard de réduction de certains chlorures et bromures aromatiques substitués par des groupements attracteurs ont été mesurés dans le DMF par Savéant et coll.¹⁵². La gamme de potentiels couverte par les chlorures aromatiques est relativement étendue, allant de -2,78V/ECS (chlorobenzène) à -1,05V/ECS (4-nitrobenzène). Les substituants attracteurs semblent jouer le rôle attendu, facilitant la réduction du chlorure aromatique.

A l'inverse, dans les réactions de substitution nucléophile par transfert d'électron (S_{RN1}), les résultats semblent très peu dépendre de la nature du ou des groupement(s) fonctionnel(s), alors que la nature de l'halogène, elle, est primordiale^{16,155}.

 ¹⁵⁴ J. Chen, W.J.G.M. Peijnenburg, X. Quan, Y. Zhao, D. Xue, F. Yang, *Chemosphere* **1998**, *37*, 1169-1186.
 ¹⁵⁵ R.A. Rossi, A.B. Pierini, A.B. Peñéñory, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71-167.

Des méthodes d'activation des ArX en vue d'un couplage sont présentées ci-après. Elles ont été classées en deux grandes catégories. Les méthodes *concertées* ne permettent pas de stabiliser l'intermédiaire réactif possédant un carbone nucléophile. Les méthodes *séquencées* (ou, éventuellement, séquençables) impliquent, le plus souvent, le passage par un organométallique stable. Les deux aspects seront discutés dans cette partie.

B. Méthodes concertées

Il existe un grand nombre de procédés permettant de cliver la liaison C-X d'un ArX et de remplacer l'halogène. Ces méthodes peuvent parfois avoir des motivations autres que celles de la synthèse organique : ainsi en est-il, par exemple, des réactions de déshalogénation dans un but de dépollution¹². Nous ne nous intéresserons cependant ici qu'à des méthodes permettant de former des liaisons carbone-carbone par inversion de polarité du carbone de la liaison C-X. Même ainsi, l'éventail des réactions possibles est vaste, et les exemples choisis auront donc un lien plus ou moins direct avec les problématiques abordées au laboratoire.

1. Couplages électrochimiques réducteurs

Il semble naturel de penser aux méthodes électrochimiques lorsque l'on évoque un processus de réduction, comme dans le cas qui nous intéresse. L'activation d'halogénures aromatiques par *umpolung* est en effet réalisable en passant l'équivalent de deux électrons par ArX pour aboutir, formellement, à un Ar⁻. Bien qu'il soit possible d'effectuer cette réduction directement, la rupture de la liaison carbon-halogène requiert l'application de potentiels généralement incompatibles avec la présence de groupement fonctionnels sensibles^{151,152} ou l'utilisation de solvants organiques facilement réductibles, tels que le DMF^{156,157}. Alternativement, l'utilisation d'une catalyse, essentiellement à l'aide de complexes de métaux de transition⁴⁴, permet d'élever (de rendre moins négatif) le potentiel de travail. Il se forme alors, par réduction, une espèce catalytique active qui peut réagir chimiquement avec l'halogénure aromatique pour aboutir, généralement, à un organométallique de type ArMX (**Schéma 61**).

¹⁵⁶ J.Y. Becker dans *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D : the Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides,* édité par S. Patai et Z. Rappoport. John Wiley and Sons : New York, **1983**, Vol.2, pp 203-286.

¹⁵⁷ D.G. Peters dans *Organic Electrochemistry* (4th Ed.), édité par H. Lund et O. Hammerich. Marcel Dekker : New York, **2001**, pp 341-377.



Schéma 61. Réductions électrochimiques directe et catalysée.

Par exemple, NiBr₂(bpy) est réduit de façon biélectronique en une espèce de degré d'oxydation (0) à -1,2V/ECS dans le DMF⁴⁴. Le nickel(0) formé peut alors subir une addition oxydante⁵⁵ de la part de la liaison carbone-halogène¹⁵⁸.

 $ArX + [Ni(0)] \longrightarrow ArNi^{II}X$

Schéma 62. Addition oxydante de la liaison C-X sur un complexe de nickel(0) (réf. 158).

Le potentiel de travail permet la compatibilité d'un grand nombre de fonctionnalités avec ce type de réaction. Ci-après sont présentés quelques exemples de couplages réducteurs d'halogénures aromatiques.

L'une des réactions les plus étudiées dans le cadre de l'électrosynthèse, la carboxylation de dérivés halogénés par réaction avec CO_2 dissout¹⁵⁹, est applicable aux ArX^{44,83,84} (**Schéma 63**) suivant les deux types de procédure : directe et catalytique, de façon efficace dans les deux cas.



Schéma 63. Carboxylation électrochimique directe et catalytique (réfs. 44, 83, 84).

Il est également possible de dimériser avec des rendements bons à excellents des halogénures aromatiques, à l'aide d'une catalyse par des complexes de nickel ou de palladium^{44,84c,160}.

¹⁵⁸ M. Troupel, Y. Rollin, O. Sock, G. Meyer, J. Périchon, *Nouv. J. Chem.* 1986, 10, 593-599.

¹⁵⁹ M.M. Baizer, *Tetrahedron* **1984**, 40, 935-969.

¹⁶⁰ (a) M.A. Fox, D.A. Chandler, C. Lee, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3246-3255. (b) Y. Rollin, M. Troupel, D.G. Tuck, J. Périchon, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *303*, 131-137. (c) S. Torii, H. Tanaka, K. Morisaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*,



Schéma 64. Homocouplage d'halogénures aromatiques par électrochimie (réfs. 44, 84c, 160).

La réaction peut en outre être menée entre deux halogénures différents dans le but de synthétiser des biaryles dissymétriques, mais les résultats sont alors plus nuancés^{44,161}.

Enfin, le couplage entre des halogénures aromatiques et des halogénures ou pseudohalogénures aliphatiques activés, tels que les α -chlorocétones, les α -chloroesters ou les acétates allyliques, est également réalisable en suivant ce type de procédure¹⁶².



Schéma 65. Homocouplage d'halogénures aromatiques par électrochimie (réf. 44, 84c, 160).

Toutes les méthodes décrites ci-avant, et notamment toutes les réactions catalysées par un complexe de métal de transition, permettent l'utilisation d'halogénures variés, aussi bien en termes de groupe partant que de fonctionnalisation. Il n'en reste pas moins vrai qu'il faut avoir recours à des conditions d'autant plus drastiques que la liaison C-X est forte : par exemple, dans le cas des réactions impliquant des triflates^{84c}, la température de travail choisie est de 90°C plutôt que de 25°C.

^{1655-1658. (}d) G. Schiavon, G. Bontempelli, B. Corain, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1981, 1074-1081. (e) M. Troupel, Y. Rollin, S. Sibille, J. Périchon, J. Organomet. Chem. 1980, 202, 435-446.

¹⁶¹ G. Meyer, M. Troupel, J. Périchon, J. Organomet. Chem. 1990, 393, 137-142.

 ¹⁶² (a) M. Durandetti, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, J. Org. Chem. **1996**, 61, 1748-1755. (b) M. Durandetti, S. Sibille, J.-Y. Nédélec, J. Périchon, Synth. Commun. **1994**, 24, 145-151. (c) A. Conan, S. Sibille, E. d'Incan, J. Périchon, J. Chem. Soc., Chem Commun. **1990**, 48-49.

2. Réduction chimique directe à l'aide d'un métal : la réaction d'Ullmann

La plupart des réactions impliquant des métaux réducteurs a pour but la formation d'organométalliques stables, et sera conséquemment traitée plus loin. Parmi les rares méthodes concertées de réduction directe par voie chimique, l'une des plus célèbres est sans doute la réaction d'Ullmann, qui permet de synthétiser des biaryles symétriques et, dans une moindre mesure, dissymétriques, à l'aide de poudre de cuivre^{6,100} (**Schéma 66**).



Schéma 66. Réaction d'Ullmann (réfs. 6, 100).

Des températures relativement hautes (de l'ordre de 100°C) sont en général requises pour effectuer ce type de couplage. Ceci, combiné à la faible sélectivité de ces réactions dans les cas des couplages croisés, rend la méthode relativement peu attractive dans le cas de synthèses de molécules complexes.

La réactivité des halogénures aromatiques dans le cadre de la réaction d'Ullmann évolue en fonction de X, mais aussi de la nature et de la position du substituant, comme discuté précédemment.

3. Réactions chimiques catalytiques

L'utilisation de catalyseurs basés sur des métaux de transition permet généralement l'accès à des composés dans des conditions plus douces que dans le cas des méthodes directes équivalentes. Ceci permet d'introduire sur les substrats de départ diverses fonctionnalités, de façon analogue au cas des réactions électrochimiques traité ci-avant. Si toutes les réactions évoquées ici ne sont pas des réductions *effectives*, en ce sens qu'il n'est pas obligatoire d'introduire un agent réducteur en quantité stoechiométrique, elles impliquent toutes le passage par un intermédiaire de type organométallique et donc, l'activation de la liaison C-X par inversion de polarité. En ce sens, elles trouvent naturellement leur place dans cet exposé.

A ce titre, la catalyse par des complexes de Pd(0) fait partie des méthodes les plus répandues en chimie organique, notamment du fait de la grande polyvalence et de l'efficacité des catalyseurs employés¹⁶³. Le palladium(0) peut réagir avec une liaison carbone-halogène par addition oxydante, de façon analogue au nickel(0) dont il partage la valence¹⁶⁴. Il se forme alors un organopalladium(II) qui est, dans ce cas, le complexe organométallique réactif.

Dans le cas des halogénures et pseudo-halogénures aromatiques, qui nous intéresse plus particulièrement, les réactions de Mizoroki-Heck et de Sonogashira nous ont semblé être des réactions représentatives de cette thématique.

a. Réaction de Mizoroki-Heck

Découvert et publié indépendamment par Mizoroki^{165a} et Heck^{165b} au début des années 1970, le couplage d'un halogénure aromatique avec un alcène est devenu l'une des clés de voûte de la synthèse organique⁸.



Schéma 67. Réaction de Mizoroki-Heck (réf. 8).

La réaction peut être effectuée dans des conditions diverses en termes de catalyseur et de ligands, de solvant, de température et requiert la présence d'une base (généralement une amine), tout ceci pouvant influer sur les substituants tolérés. L'intermédiaire de la réaction semble être un arylpalladium(II) obtenu par addition oxydante de la liaison carbone-X sur un complexe de palladium(0) : l'ordre de réactivité observé dans ce cas est I>OTf>Br>Cl, l'influence des substituants se révélant négligeable^{8a}.

¹⁶³ (a) A. Zapf, M .Beller, *Topics in Catalysis* **2002**, *19*, 101-109. (b) C.E. Tucker, J.G. de Vries, *Topics in Catalysis* **2002**, *19*, 111-118.

¹⁶⁴ C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9531-9541.

¹⁶⁵ (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) R.F. Heck, J.P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.

b. Réaction de Sonogashira

Le couplage entre un alcyne terminal et un halogénure aromatique ou pseudo-aromatique peut être effectué en une seule étape à l'aide d'une catalyse au palladium : il s'agit de la réaction dite de Sonogashira⁹.



Schéma 68. Couplage de Sonogashira (réf. 9).

La réaction nécessite la présence de cuivre(I) en tant que co-catalyseur, ainsi que d'une base. Elle présente une très bonne tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels, aussi bien sur l'aromatique que sur l'alcyne. De façon analogue au cas de la réaction de Heck, l'addition oxydante de la liaison C-X sur le palladium(0) semble imposer l'ordre de réactivité I>OTf>Br. Les chlorures aromatiques, eux, sont rarement utilisés.

c. Autres réactions catalytiques

D'autres exemples de méthodes concertées employant une catalyse par un métal de transition existent. Il est entre autres possible de réaliser des couplages d'Ullmann par catalyse à l'aide du nickel¹⁶⁶ ou du palladium¹⁶⁷. Beaucoup de procédés moins courants sont en outre citées pour l'hydrodéshalogénation des ArX¹².

¹⁶⁶ K. Takagi, N. Hayama, S. Inokawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 3691-3695.

¹⁶⁷ (a) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, M. Baidossi, D.E. Ponde, Y. Sasson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2
2000,1809-1812. (b) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, H. Wiener, Y. Sasson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2
1999, 2481-2484. (c) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, H. Wiener, Y. Sasson, Tetrahedron Lett. 1999, 55, 14763-14768. (d) J. Hassan, V. Penalva, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, Tetrahedron 1998, 54, 13793-13804.

C. Méthodes séquencées : formation de «carbanions» organométalliques stables

Si les méthodes concertées présentent des avantages certains en termes de confort d'utilisation, puisque tous les réactifs sont introduits en même temps, il est parfois préférable d'avoir recours à la formation préalable d'un intermédiaire activé stable et bien défini, et d'effectuer le couplage dans une seconde étape. Ce type de procédure peut être choisi, par exemple, pour des raisons de sélectivité : l'un des membres de la réaction peut n'être que faiblement stable dans le milieu réactionnel, entraînant des réactions secondaires non désirées.

Les intermédiaires activés stables de référence sont des composés organométalliques, tels qu'organomagnésiens, -lithiens, -zinciques ou –stannanes. Nous parlerons plus généralement ici de «carbanions» organométalliques, tout en gardant à l'esprit que ce terme se réfère à la polarisation formelle de la liaison carbone-métal, plus qu'à la réalité : en effet, dans des composés organométalliques de zinc, d'étain, ou de bore, cette liaison possède un caractère covalent marqué^{19,34}. L'obtention d'un carbone nucléophile est la méthode la plus classiquement employée pour former une liaison carbone-carbone, par couplage avec un carbone électrophile ou une liaison multiple, éventuellement en présence d'un catalyseur.

Les points abordés dans la suite de cette partie concernent essentiellement la synthèse de carbanions organométalliques aromatiques. Les réactions de couplage ne seront abordées que superficiellement ici, dans la mesure où elle font l'objet de traitements particuliers dans les cas qui nous intéressent tout au long du manuscrit.

1. Méthodes directes

L'emploi de métaux ou de composés métalliques réducteurs reste une technique de choix pour obtenir des intermédiaires activés sous la forme de carbanions, à partir d'halogénures ou de pseudo-halogénures aromatiques. A ce titre, les organomagnésiens ou réactifs de Grignard, qui sont connus depuis plus d'un siècle, constituent l'archétype du carbanion formé par la réaction entre un métal et un halogénure¹⁶⁸. Ils sont obtenus à partir de magnésium métallique dans un solvant éthéré¹⁶⁹, suivant la procédure bien connue en chimie organique, ou par échange halogène-métal à l'aide d'un organométallique préformé (généralement du bromure d'isopropylmagnésium)^{19,33}.

¹⁶⁸ H. Normant, Bull. Chem. Soc. Fr. 1972, 2161-2175.

¹⁶⁹ C.L. Raston, G. Salem dans *The Chemistry of Functional Groups : the Metal-Carbon Bond*, , édité par F. R. Hartley. John Wiley and Sons : New York, **1987**, Vol. 4, pp 159-306.



Schéma 69. Synthèse des organomagnésiens (réf. 32,33).

Les organomagnésiens sont susceptibles de réagir avec de nombreuses fonctions, dont la plupart des carbones électrophiles connus. C'est la raison pour laquelle il est difficile de préparer un organomagnésien aromatique fonctionnalisé par des groupements sensibles suivant les méthodes classiques de préparation. L'utilisation de l'échange halogène-métal à basse température, à l'inverse, permet de limiter la réactivité de l'espèce active formée et, ainsi, d'accéder efficacement à une palette plus intéressante de dérivés aromatiques.

Les organolithiens aromatiques, plus réactifs que les organomagnésiens du fait de l'ionicité plus importante de la liaison carbone-métal³⁴, peuvent être préparés suivant des voies similaires¹⁹. Cependant, l'utilisation de métal « nu » — c'est-à-dire sans agent de transfert d'électron, point qui sera discuté plus loin — est généralement peu efficace¹⁷⁰. L'échange halogène-métal, quant à lui, s'effectue préférentiellement à l'aide du *n*-butyllithium, à des températures globalement inférieures à celles utilisées pour synthétiser des organomagnésiens¹⁷¹ (**Schéma 7**).



Schéma 70. Synthèse d'organolithiens aromatiques fonctionnalisés (réf. 37).

Les dérivés bromés et iodés sont préférés aux chlorés, pour lesquels l'échange halogène-métal est trop lent. De plus, du fait de la réactivité importante des organolithiens, l'éventail de fonctionnalités compatibles est moins important que celui obtenu pour les organomagnésiens^{19,37}.

¹⁷⁰ D. J. Ramon, M. Yus, Eur. J. Org. Chem. 2000, 225-237.

¹⁷¹ (a) W. E. Parham, C. K. Badsher, Acc. Chem. Res. 1982, 15, 300-305. (b) W. E. Parham, R. M. Piccirili, J. Org. Chem. 1977, 42, 257-260. (c) W. E. Parnham, L. D. Jones, J. Org. Chem. 1976, 41, 2704-2706. (d) W. E. Parnham, L. D. Jones, J. Org. Chem. 1976, 41, 1187-1191. (e) W.E. Parnham, L. D. Jones, Y. Sayed, J. Org. Chem. 1975, 40, 2394-2399.

Les organomagnésiens et organolithiens aromatiques peuvent être employés tels quels, mais leur réactivité vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels les limite généralement à des utilisations à basse température. Ils peuvent, alternativement, être transformés par des réactions de transmétallation avec des sels de métaux moins électronégatifs en d'autres dérivés organométalliques plus difficilement accessibles et moins réactifs, comme, par exemple, les organomanganeux⁶⁹, les organozinciques^{20, 31} ou les dérivés du cuivre^{21,31} (**Schéma 71**).



Schéma 71. Réactions de transmétallation (réfs. 20,21,31,69).

Ces derniers ne sont généralement pas formés directement à partir du métal correspondant, sauf dans le cas particulier des dérivés iodés, ou par échange halogène-métal. Il est néanmoins possible de les préparer par réaction avec un métal préalablement activé selon le procédé développé par Rieke²⁹. Il s'agit d'obtenir une poudre métallique finement divisée par réduction d'un sel métallique à l'aide d'un réducteur puissant, généralement le couple naphtalène/lithium. Le cas des organozinciques étant déjà traité dans ce manuscrit, l'exemple pris ici sera celui des dérivés organométalliques du cuivre (**Schéma 72**).



Schéma 72. Le cuivre actif de Rieke (réf. 29b).

Le cuivre actif est préparé par réduction de sels de cuivre(I) et peut alors s'insérer dans une liaison carbone-brome ou carbone-iode, avec une bonne tolérance vis-à-vis des principaux groupements fonctionnels sensibles. Dans le cas du manganèse actif, il est possible d'employer, pour réduire le chlorure ou le bromure de manganèse(II), le lithium associé au naphtalène^{29c} ou à la 2-phénylpyridine¹⁷², ou encore le couple graphite/potassium¹⁷³. Les composés obtenus peuvent alors être engagés dans des réactions de couplage classiques.

¹⁷² G. Cahiez, A. Martin, T. Delacroix, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6407-6410.

¹⁷³ A. Fürstner, H. Brunner, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7009-7012.
D'autres types de méthodes moins généraux existent. Ainsi, il est par exemple possible de synthétiser des organostannanes aromatiques par réaction de S_{NR1} initiée par la lumière¹⁷⁴. D'autre part, une synthèse d'organoboroniques porteurs de groupements peu sensibles a été effectuée par électrochimie, suivant une voie non catalytique, à l'aide d'une anode de magnésium¹⁷⁵.

2. Méthodes employant une catalyse

Certains organométalliques aromatiques difficiles d'accès par la voie directe peuvent être synthétisés en une seule étape en employant une catalyse par un agent de transfert d'électron ou un métal de transition, avec des avantages en termes de fonctionnalisation sensiblement analogues à l'activation électrochimique catalytique des ArX déjà discutée.

Les organolithiens requièrent, pour pouvoir être formés à partir de lithium métallique, l'adjonction d'un catalyseur rédox tel que le naphtalène (Np) ou le 4,4'-di-*tert*-butylbiphényl (DTBB)^{36,176}. Dans le cas des aromatiques, cette méthode semble limitée à des dérivés peu fonctionnalisés (**Schéma 73**).



Schéma 73. Formation d'organolithiens catalysée par un agent de transfert rédox (réf. 36,176).

Les organolithiens restent néanmoins un exemple à part du fait de leur réactivité importante.

Certains autres organométalliques peu réactifs, dont la liaison carbone-métal possède un caractère covalent marqué, peuvent être synthétisés directement à partir des halogénures correspondants à l'aide d'une catalyse par des complexes du palladium assistés d'une base¹⁷⁷. Les

¹⁷⁴ (a) A.B. Chopa, M.T. Lockhart, V.B. Dorn, *Organometallics* **2002**, *21*, 1425-1429. (b) A.B. Chopa, M.T. Lockhart, G. Silbestri, *Organometallics* **2000**, *19*, 2249-2250.

¹⁷⁵ (a) C. Laza, E. Duñach, Adv. Synth. Catal. **2003**, 345, 580-583. (b) C. Laza, E. Duñach, C.R. Chimie **2003**, 6, 185-187.

¹⁷⁶ (a) M. Yus, R.P. Herrera, A. Guijarro, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3455-3458. (b) I. Gómez, E. Alonso, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4043-4052.

¹⁷⁷ (a) D. Prim, J.-M. Campagne, D. Joseph, B. Andrioletti, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041-2075. (b) J.A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3185.

conditions douces employées autorisent généralement la présence de fonctionnalités variées sur l'aromatique de départ.

Un premier exemple de ce type de méthodologie a été donné pour les organostannanes, utilisés dans les réactions de couplage dites de Stille⁷². Ces organométalliques peuvent être préparés à partir de dérivés bromés ou iodés par réaction avec un hexalkyldistannane⁷⁵, ou à partir des dérivés iodés à l'aide de l'hydrure de tributylétain, moins onéreux¹⁷⁸ (**Schéma 74**).



Schéma 74. Synthèse d'organostannanes aromatiques par catalyse au palladium (réf. 75, 178).

Plus récemment, le même type de méthode a pu être appliqué avec succès à la synthèse d'esters boroniques, à l'aide d'un tétralkoxydiborane⁷⁶, ou directement, quoique avec moins de succès, à l'aide de l'alkoxyborane¹⁷⁹ (**Schéma 75**). Ces réactifs remplacent efficacement les acides boroniques correspondant dans les couplages de type Suzuki⁷³.



Schéma 75. Synthèse d'esters boroniques à partir d'alkoxyboranes par catalyse au palladium (réfs. 76, 179).

¹⁷⁸ M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synlett* **2000**, 1043-1045.

¹⁷⁹ (a) O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268-9271. (b) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164-168. (c) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458-6459.

Enfin, il est également possible d'obtenir des arylsilanes, toujours à l'aide d'une catalyse par un complexe de palladium, par couplage entre un aromatique iodé ou bromé et un hexalkyldisilane¹⁸⁰. Une méthode récente permet en outre la formation de liaisons C-Si en partant de trialkoxysilanes¹⁸¹ (**Schéma 74**). Ces réactions requièrent généralement des températures de travail de l'ordre de 100°C.



Schéma 76. Synthèse d'organosilanes aromatiques par catalyse au palladium (réf. 180, 181).

Les méthodes les plus efficaces pour la synthèse des trois derniers types d'organométalliques cités sont, parmi celles décrites, celles qui emploient les dimères (R₃Sn)₂, [(RO)₂B]₂ et (R₃Si)₂. Ces réactifs sont cependant relativement onéreux.

Néanmoins, si l'on exclut le cas particulier des organolithiens, les méthodes catalytiques semblent prometteuses pour la synthèse d'organométalliques difficiles d'accès par transmétallation via un organomagnésien ou un organolithien.

Conclusion

S'il est possible d'activer de diverses façons les halogénures et pseudo-halogénures aromatiques, les paramètres à prendre en compte, ainsi que les problèmes rencontrés, restent relativement semblables d'une méthode à l'autre.

 ¹⁸⁰ (a) L.J. Gooβen, A.-R.S. Ferwanah, Synlett 2001, 1801-1803. (b) P. Babin, B. Benneteau, M. Theurig, J. Dunoguès, J. Organomet. Chem. 1993, 446, 135-138. (c) Y. Hatanaka, T. Hiyama, Tetrahedron Lett. 1987, 40, 4715-4718. (d) C. Eaborn, R.W. Griffiths, A. Pidcock, J. Organomet. Chem. 1982, 225, 331-342. (e) H. Matsumoto, K. Shono, Y. Nagai, J. Organomet. Chem. 1981, 208, 145-152. (f) H. Matsumoto, K. Yoshihiro, S. Nagashima, H. Watanabe, Y. Nagai, J. Organomet. Chem. 1977, 128, 409-413. (g) D. Azarian, S.S. Dua, C. Eaborn, D.R.M. Walton, J. Organomet. Chem. 1976, 117, C55-C57. (h) H. Matsumoto, S. Nagashima, K. Yoshihiro, Y. Nagai, J. Organomet. Chem. 1975, 85, C1-C3.
 ¹⁸¹ (a) A.S. Manoso, P. DeShong, J. Org. Chem. 2001, 66, 7449-7455. (b) M. Murata, K. Suzuki, S. Watanabe, Y. Masuda, J. Org. Chem. 1997, 62, 8569-8571.

Des conditions de plus en plus *dures* (en termes de température, de potentiel, etc...) doivent être appliquées pour activer un halogénure aromatique au fur et à mesure que l'on renforce la liaison carbone-X. Cependant, ce faisant, des fonctionnalités sensibles éventuellement présentes sur les aromatiques peuvent être affectées. L'un des moyens les plus efficaces de contourner cette difficulté semble être l'emploi d'un catalyseur, de préférence un complexe de métal de transition, que ce soit dans le cas des couplages électrochimiques ou des synthèses chimiques d'organométalliques.

Il faut rappeler pour compléter cette discussion que le prix des halogénures aromatiques est généralement fonction de leur réactivité : un iodure sera plus cher qu'un bromure, lui même plus cher qu'un chlorure (les fluorures restant un cas à part). Tout le problème de l'activation des halogénures et pseudo-halogénures aromatiques est donc de trouver des méthodes permettant d'affecter sélectivement la liaison C-X la plus forte possible, en préservant une gamme de substituants qui soit la plus large possible et donc, dans les conditions les plus douces possibles.

Parmi les catalyseurs potentiellement exploitables dans ce cadre, les complexes de cobalt intéressent plus particulièrement notre équipe de recherche. Dans le seront présentées les caractéristiques de ce type de catalyse ainsi que ses principales utilisations.

CHAPITRE II. CATALYSE PAR DES COMPLEXES DU COBALT

Résumé. La catalyse par un complexe de bas degré d'oxydation du cobalt peut être employée pour réaliser, entre autres, l'activation de liaisons C-X. Ce type de catalyseur est abondamment utilisé en électrosynthèse organique, mais également dans les réactions de cyclisation. Il peut être synthétisé préalablement ou, de façon plus simple, généré *in situ* au cours de la réaction. En outre, il apparaît que la catalyse au cobalt est peu développée pour ce qui est de l'activation des ArX et des réactions de couplage impliquant des organométalliques.

Le cobalt est un métal de transition du groupe VIIIB, possédant la configuration électronique $(3d)^7(4s)^2$ sur sa couche de valence. Bien qu'il soit essentiel à la formation de la vitamine B12, le métal ainsi que ses sels se révèlent toxiques pour l'homme à forte dose¹⁸². La comparaison avec deux métaux de transition d'utilisation courante en chimie organique, le nickel¹⁸³ et le palladium¹⁸⁴ met en valeur les faits suivants :

- les sels de cobalt et de nickel sont de toxicité comparable, mais le cobalt bénéficie d'une législation moins restrictive, que l'on peut supposer être dûe à une utilisation moins courante.
- les sels de palladium sont généralement moins toxiques mais plus chers que les sels de cobalt. La production mondiale annuelle de palladium est en effet 100 fois moins importante que celle de cobalt¹⁸⁵.

Les utilisations du cobalt en chimie organique, essentiellement sous forme de sels et/ou de complexes, sont variées : oxydant sous forme de complexes de Co(III), catalyseur de polymérisation... Nous ne nous intéresserons principalement ici qu'à des réactions impliquant le passage par des espèces de bas degré d'oxydation du cobalt. L'existence des deux degrés

¹⁸² D.G. Barceloux, *Clinical Toxicology* **1999**, *37*, 201-216.

¹⁸³ D.G. Barceloux, *Clinical Toxicology* **1999**, *37*, 239-258.

¹⁸⁴ C. Melber, D. Keller, I. Mangelsdorf, Fiche toxicologiques de l'OMS (*www.who.org.*) **2002**.

¹⁸⁵ Source : www.sfc.fr.

d'oxydation +I et +III, stables tous deux, permet en effet la mise en œuvre réaction des complexes de cobalt(I) par couplage oxydant ou addition oxydante⁵⁵, ce qui permet de l'utiliser en catalyse¹⁸⁶.

A. Cobalt, électrochimie et liaison carbone-halogène

Les complexes de cobalt(I) peuvent être électrogénérés à partir d'espèces de plus haut degré d'oxydation. Il existe ainsi une littérature abondante sur la formation de complexes de cobalt(I) à partir de cobalt(II) ou cobalt(III) ligandés à des polyimines macrocycliques ou des polyamines, tels que la vitamine B12¹⁸⁷, le salen et ses dérivés¹⁸⁸, ou encore la 2,2'-bipyridine¹⁸⁹ (**Schéma** 77).



Co(II)(TPScNa₄) Schéma 77. Complexes du cobalt(II) avec divers ligands (réf. 187-189).

¹⁸⁶ R.D.W. Kemmit, D.R. Russel dans *Comprehensive Organometallic Chemistry*, édité par G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel. Pergamon Press, **1982**, pp 1-276.

¹⁸⁷ G.N. Schrauzer, E. Deutsch, J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 3341-3350.

¹⁸⁸ Avec le N,N'-éthylènebis(salicylidèneiminate) ou salen : (a) H. Shimakoshi, W. Ninomiya, Y. Hisaeda, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 2001, 1971-1974. (b) L.J. Klein, K.S. Alleman, D.G. Peters, J.A. Karty, J.P. Reilly, J. Electroanal. Chem. 2000, 481, 24-33. (c) K.S. Alleman, D.G. Peters, J. Electroanal. Chem. 1999, 460, 207-213. (d) D. Pletcher, H. Thompson, J. Electroanal. Chem. 1999, 464, 168-175. (e) C. Cannes, F. Bedioui, S. Condon-Gueugnot, J.-Y. Nédélec, J. Devynck, New. J. Chem. 1999, 23, 489-494. (f) A.A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, J. Electroanal. Chem. 1998, 444, 241-245. (g) A.A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1996, 1613-1618. (h) S.A. Kaufman, T. Phanijpand, A.J. Fry, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 8105-8108. (i) A.J. Fry, U.N. Sirisoma, J. Org. Chem. 1993, 58, 4919-4924. (j) F. Bedioui, Y. Robin, J. Devynck, J. Organomet. Chem. 1987, 326, 117-138. (k) J.-M. Duprilot, F. Bedioui, J. Devynck, J.-C. Folest, C. Bied-Charreton, J. Organomet. Chem. 1985, 286, 77-90. (l) A. Puxeddu, G. Costa, N. Marsich, J. Chem. Soc., Dalton. Trans. 1980, 1489-1493. Avec le N,N'-phénylènebis(salicylidèneiminate) ou salophen : (m) A.J. Moad, L.J. Klein, D.G. Peters, J.A. Karty, J.P. Reilly, J. Electroanal. Chem. 2002, 531, 163-169. (n) A.A. Isse, A. Gennaro, E. Vianello, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1993, 2091-2096. (o) A.M. Van den Bergen, D.J. Brockway, B.O. West, J. Organomet. Chem. 1983, 249, 205-225.

¹⁸⁹ S. Margel, F.C. Anson, J. Electrochem. Soc. **1978**, 125, 1232-1235.

Ces complexes peuvent alors être employés pour activer des halogénures aliphatiques. Le mécanisme général décrit pour ce type de système catalytique est repris sur le **Schéma 78** ciaprès¹⁹⁰.



Schéma 78. Cycle catalytique pour l'activation d'halogénures organiques à l'aide de complexes du cobalt(II).

Le complexe de haut degré d'oxydation (ici +II) subit une première réduction monoélectronique dans le *N*,*N*-diméthylformamide ou l'acétonitrile pour aboutir à l'espèce de bas degré d'oxydation « cobalt(I) ligandé ». Celui-ci peut alors réagir suivant une réaction d'addition oxydante avec un halogénure organique pour aboutir à un organocobalt(III). Ces espèces sont parfois isolables¹⁸⁸⁰. Une seconde réduction monoélectronique aboutit cependant à une espèce au degré d'oxydation (II) qui est décrite comme se décomposant sous forme de radical organique et de cobalt(I) ligandé, ce qui régénère le catalyseur.

Le principal avantage de cette méthode est le même que celui qui a déjà été décrit pour la catalyse par les complexes de nickel : le cobalt(II) est réduit à un potentiel moins négatif que celui des halogénures organiques utilisés, ce qui permet l'emploi de conditions plus douce et donc, une meilleure tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels sensibles. Il a été notamment possible d'activer des halogénures d'alkyle et de benzyle grâce à ce type de système, par exemple pour générer les carboxylates correspondants par réaction avec CO₂ dissout^{188g}. Cependant, la réaction de ces complexes de cobalt avec des halogénures aromatiques, notamment bromés ou chlorés, n'est à notre connaissance pas décrite.

¹⁹⁰ D.-L. Zhou, P. Walder, R. Scheffold, L. Walder, *Helv. Chem. Acta* 1992, 75, 995-1011.

En revanche, les travaux de l'équipe ont mis en évidence le fait que ces mêmes halogénures aromatiques pouvaient être activés par une catalyse au cobalt similaire aux précédentes, mais employant cette fois la pyridine comme ligand du cobalt et co-solvant, dans le *N*,*N*-diméthylformamide. Dans ce cas, il est possible de réaliser l'addition oxydante sur le cobalt(I) avec un bromure ou un chlorure aromatique³⁹. Il a néanmoins été remarqué dans cette étude que, dans ce type de conditions, la réaction de dismutation du cobalt(I), qui aboutit à du cobalt métal et du cobalt(II), pouvait entrer en compétition avec l'addition oxydante (**Schéma 79**).



Schéma 79. Compétition entre la dismutation et l'addition oxydante du cobalt(I) (réf.39).

Bien entendu, cette compétition est d'autant plus en faveur de l'addition oxydante que le ArX possède une liaison carbone-halogène réactive. Cette activation d'halogénures aromatiques a pu être adaptée à d'autres conditions de solvant, et sert notamment à effectuer diverses réactions de couplage ainsi que des réactions de synthèse d'organozinciques aromatiques. Ces points sont développés dans le corps principal du manuscrit.

B. Cobalt et réactions de cyclisation

Les complexes de basse valence du cobalt sont fréquemment utilisés pour effectuer de façon efficace des cyclisations, par exemple entre trois liaisons multiples carbone-carbone ou carbonehétéroatome (réactions [2+2+2]), ou entre deux liaisons multiples et du monoxyde de carbone (réaction de Pauson-Khand)¹⁹¹. Ces complexes peuvent être introduits tels quels ou générés *in situ*.

¹⁹¹ A.J. Fletcher, S.D.R. Christie, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 1657-1668.

1. Cyclisations à l'aide du (η^5 -cyclopentadiényl)cobalt(I) dicarbonyle

Le complexe de cobalt(I) $CpCo(CO)_2$, généralement préparé à partir de $Co_2(CO)_8$ et de cyclopentadiène¹⁸⁶, permet l'accès à une très grande variété de cycles par réaction de type $[2+2+2]^{192}$.



Schéma 80. Un exemple de réaction de cyclisation [2+2+2] employant CpCo(CO)₂ (réf. 192).

L'utilité de ce type de réaction a été démontrée dans de nombreux cas¹⁹³. La réaction repose sur la formation d'un métallacycle où le cobalt est au degré d'oxydation (+III), après départ des ligands carbonyle^{192,194}. Les réactions sont de ce fait le plus souvent initiées par chauffage ou irradiation. Une version simplifiée du mécanisme, mettant en exergue les changements de degré d'oxydation du cobalt, est présentée ci-après (**Schéma 81**, **Schéma 82**).



Schéma 81. Formation d'un cobaltacycle dans le cas de la cyclotrimérisation des alcynes (réf. 192 et 194).

Le complexe de cobalt(III), une fois formé, peut ensuite intégrer le troisième membre de la réaction, et aboutir au produit attendu par élimination réductrice en régénérant du cobalt(I).



Schéma 82. Réactions du cobaltacycle dans le cas de la cyclotrimérisation des alcynes (réf. 192 et 194).

¹⁹² K.P.C. Vollhardt, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1984, 23, 539-556.

¹⁹³ Voir par exemple : (a) M.J. Eichberg, R.L. Dorta, D.B. Grotjahn, K. Lamottke, M. Schmidt, K.P.C. Vollhardt, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9324-9337. (b) F. Slowinski, C. Aubert, M. Malacria, J. Org. Chem. 2003, 68, 378-386.(c) D.Llerena, O. Buisine, C. Aubert, M. Malacria, Tetrahedron 1998, 54, 9373-9392. (d) J. A. Varela, L. Castedo, M. Maestro, J. Mahía, C. Saá, Chem. Eur. J. 2001, 7, 5203-5213. (e) I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, D. Šaman, M. Tichý, J. Org. Chem. 1998, 63, 4046-4050.

¹⁹⁴ (a)Y. Wakatsuki, O. Nomura, K. Kitaura, K. Morokuma, H. Yamakazi, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1907-1912. (b) D.R. McAlister, J.E. Bercaw, R.G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1666-1667.

Notons enfin que la plupart des solvants employés pour ces synthèses sont des hydrocarbures (alcanes, aromatiques), bien que le THF puisse être utilisé dans certains cas.

2. Cyclisations à l'aide d'un couple Co^{II}/agent réducteur

Les réactions de cyclisation [2+2+2] du norbornadiène et d'un composé éthylénique ou acétylénique permettent la formation, respectivement, de deltacyclanes ou de deltacyclènes. Ces cyclisations étaient originellement catalysées par l'association de Co^{III}(acac)₃, du chlorure de diéthylaluminium —dont il a été déduit qu'il servait d'agent réducteur— et du bis(1,2-diphénylphospino)éthane¹⁹⁵. La plupart des travaux récents reposent néanmoins sur l'utilisation d'un sel de cobalt(II) et d'un agent réducteur, habituellement la poudre de zinc¹⁹⁶, dans un solvant peu coordinant qui est généralement le dichlorométhane (**Schéma 83**). Cette méthode a également été étendue à des diènes acycliques : dans ce dernier cas, il est possible d'utiliser en tant que réducteur le borohydrure de tétrabutylammonium¹⁹⁷.



Schéma 83. Synthèse de deltacyclènes par catalyse au cobalt (réf. 195-197).

Le sel de cobalt(II) employé est généralement CoI_2 . Lorsque $CoBr_2$ ou $CoCl_2$ sont utilisés, il est nécessaire d'employer un sel de zinc, généralement ZnI_2 , afin « d'activer » le sel de cobalt^{197d}. Le réducteur est choisi en fonction de la réaction et des substituants considérés. Le borohydrure de tétrabutylammonium semble néanmoins présenter l'avantage d'être soluble dans les solvants employés^{197d}.

¹⁹⁵ (a) J.E. Lyons, H.K. Myers, A. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 638-639. (b) M. Lautens, J. C. Lautens, A.C. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5627-5628. (c) H. Brunner, M. Muschiol, F. Prester, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 652-653.

¹⁹⁶ (a) G. Hilt, S. Lüers, K. Harms, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 624-630. (b) O. Pardigon, A. Tenaglia, G. Buono, *J. Mol. Cat. A : Chemical* **2003**, *196*, 157-164. (c) I.F. Duan, C.H. Cheng, J.S. Shaw, S.S. Cheng, K.F. Liou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1347-1348. (d) O. Pardigon, A. Tenaglia, G. Buono, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1868-1871. (e) O. Pardigon, G. Buono, *Tetrahedron : Assymetry* **1993**, *4*, 1977-1980.

 ¹⁹⁷ (a) G. Hilt, S. Lüers, *Synthesis* 2003, 1784-1786. (b) G. Hilt, K.I. Smolko, B.V. Lotsch, *Synlett* 2002, 1081-1084. (c)
 G. Hilt, K.I. Smolko, *Synthesis* 2002, 686-692. (d) G. Hilt, F.-X. du Mesnil, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6757-6761.

D'autre part, cette réaction possède également son pendant asymétrique, lorsque l'alcyne est substitué : il est alors possible d'employer des ligands chiraux afin d'en améliorer la stéréosélectivité^{195b,196b, 196c}.

Le mécanisme postulé pour ces cyclisations est le même que précédemment^{196b} : le système catalytique employé permet de générer du cobalt au degré d'oxydation +I, qui peut alors former un métallacycle.

3. Cyclisation à l'aide de dicobalt octacarbonyle

La réaction de cycloaddition [2+2+1] entre un alcyne, un alcène et du monoxyde de carbone, connue sous le nom de réaction de Pauson-Khand, est sans doute la plus connue et la plus employée des cyclisations assistées par un complexe de cobalt^{191,198}, qui s'avère être ici le dicobalt octacarbornyle (Co₂(CO)₈) où le cobalt est au degré formel d'oxydation (0).



Schéma 84. La réaction de Pauson-Khand (réf. 191,198).

La réaction est originellement stoechiométrique en $Co_2(CO)_8$ et l'intermédiaire formé est un complexe de ce composé avec l'alcyne, où chaque atome de cobalt est formellement au degré d'oxydation +II. Le mécanisme supposé de la réaction s'appuie d'ailleurs sur une séquence d'insertions successives des différents membres de la réaction dans la liaison carbone-cobalt, suivie d'une élimination réductrice régénérant du cobalt(0) et d'une décomplexation (**Schéma 85**). Le système diffère en cela de ceux précédemment évoqués puisque le métal oscille ici entre les degrés (0) et +II — en lieu et place des degrés +I et +III.

¹⁹⁸ Y.K. Chung, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 297-341.



Schéma 85. Mécanisme de la réaction de Pauson-Khand (réf. 191,198).

Des versions catalytiques de la réaction de Pauson-Khand sont développées depuis quelques années : il s'agit souvent d'éviter la formation d'aggrégats de cobalt non réactifs en fin de cycle, ce qui peut être réalisé en ajoutant des ligands¹⁹¹. Il est à noter que, comme précédemment, certains auteurs préconisent l'emploi d'un sel de cobalt(II) associé à un réducteur, tel que le zinc ou le tétraborohydrure de sodium, pour former le complexe de départ *in situ*, sous une pression de CO, dans le dichlorométhane¹⁹⁹.

Toutes les réactions de cyclisation présentées ci-avant sont intéressantes à plus d'un titre dans le cadre de notre propre problématique. Tout d'abord, elles nous permettent d'exemplifier l'utilisation du couple catalytique $\text{Co}^{III}/\text{Co}^{I}$ (ou éventuellement $\text{Co}^{II}/\text{Co}(0)$). De plus, elles représentent la seule véritable application non électrochimique de génération de complexes de basse valence du cobalt *in situ*, à notre connaissance. Enfin, les différents travaux cités font état d'une très bonne tolérance des cyclisations catalysées par le cobalt vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels sensibles.

¹⁹⁹ (a) T. Rajesh, M. Periasamy, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 117-118. (b) N.Y. Lee, Y.K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3145-3148.

C. Cobalt et organométalliques

Les études concernant des réactions impliquant un composé organométallique et un complexe de cobalt sont relativement rares. Même si les travaux de Kharasch, au cours de la première moitié du vingtième siècle, avaient mis en valeur le possible intérêt des sels de cobalt en tant que catalyseur de réactions impliquant un organomagnésien⁵², peu d'avancées marquantes ont été accomplies depuis²⁰⁰, non seulement vis-à-vis des catalyses au nickel ou au palladium¹⁶³, mais également en regard des réactions impliquant des complexes de rhodium²⁰¹, métal de la colonne du cobalt.

Parmi les composés résultant de l'action d'un organométallique sur un sel de cobalt, l'atecomplexe de cobalt(II) Me₄CoLi₂, préparé par réaction du méthyllithium avec un sel de cobalt(II), est connu en tant qu'agent de méthylation²⁰². Cependant, pour ce qui est des réactions de couplage, les complexes de cobalt(II) ont surtout été employés en conjonction avec des organomagnésiens et des organozinciques. Ainsi, il a été possible de synthétiser des cétones symétriques par réaction d'un organozincique avec du monoxyde de carbone, en présence de CoBr₂, en quantité steochiométrique cependant⁵⁸ (**Schéma 86**).



Schéma 86. Synthèse de cétones symétriques en présence de CoBr₂ (réf. 58).

Il a également été démontré que la réaction de di-organozinciques aliphatiques avec un chlorure d'acide ou d'allyle, en présence d'une quantité catalytique de $CoBr_2$, aboutissait aux produits d'acylation ou d'allylation correspondants⁵⁹(**Schéma 87**).



Schéma 87. Acylation et allylation de di-organozinciques aliphatiques (réf. 59).

²⁰⁰ L.F. Elsom, J.D. Hunt, A. McKillop, Organomet. Chem. Rev. A 1972, 8, 135-152.

²⁰¹ K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196.

²⁰² T. Kauffmann, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1996**, 35, 386-403.

Les organomagnésiens aliphatiques et aromatiques, ainsi que les organozinciques aromatiques, peuvent être engagés dans des réactions de vinylation catalysées par le cobalt(II) bisacétylacétonate⁶⁰(**Schéma 88**).



Schéma 88. Vinylation de composés organométalliques par catalyse au cobalt (réf.60).

Enfin, il est également possible d'effectuer certaines réactions de couplages avec des halogénures aliphatiques²⁰³, ainsi que d'addition nucléophile-cyclisation^{61,204} à partir de composés organomagnésiens et de cobalt(II).

Encore plus rares, certaines réactions de couplage emploient un complexe de cobalt(I). Ainsi, il est possible d'effectuer des réactions de type Wittig entre un organozincique aliphatique et un aldéhyde en les catalysant par CoCl(PPh₃)₃²⁰⁵(**Schéma 89**). Ce complexe stable est synthétisé à partir de CoCl₂ et PPh₃ par réduction avec NaBH₄²⁰⁶.



Schéma 89. Réaction de type Wittig entre organozinciques et aldéhydes (réf. 205).

A l'aide de cette méthode, les oléfines (E) sont obtenues avec de bons rendements. Il est intéressant de noter que la réaction fonctionne également, bien que de façon légèrement moins efficace, avec un complexe de cobalt(II) : faut-il en déduire que le complexe de cobalt(I) est alors

²⁰⁴ K. Wakabayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5374-5375.

²⁰³ (a) T. Tsuji, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137-4139. (b) Y. Ikeda, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6514-6515.

²⁰⁵ J.-X. Wiang, Y. Fu, Y. Hu, K. Wang, *Synthesis* **2003**, 1506-1510.

²⁰⁶ Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 189-200.

formé *in situ* par réduction du cobalt(II) à l'aide de l'organozincique ? Eclairer ce point permettrait également de faire la lumière sur les réactions précédemment évoquées, impliquant des complexes de cobalt(II).

L'analogie avec le rhodium peut ici fournir des éléments intéressants de discussion. En effet, de nombreuses réactions de couplage d'organométalliques tels que les acides boroniques et les organostannanes peuvent être catalysées par des complexes de rhodium(I), en plus de réactions stoechiométriques d'organorhodiums telles que le couplage avec des chlorures d'acide²⁰⁷. Ainsi, les additions-1,4 sur des composés carbonylés α , β -insaturés, les additions-1,2 sur des aldéhydes et les additions sur des doubles liaisons (réaction de type Heck) sont rendues possibles grâce à des catalyseurs tels que Rh(acac)(CO)₂ ou [Rh(cod)Cl]₂, généralement au reflux des solvants employés²⁰¹.



Schéma 90. Réactions catalysées par les complexes de rhodium(I) (réf. 201).

Le mécanisme généralement admis pour ces réactions a pour étape-clé une transmétallation entre l'organométallique et le complexe de rhodium, générant une espèce organorhodium(I). Celleci peut alors, suivant le substrat, réagir suivant un mécanisme de type « addition oxydante/élimination réductrice » ou « complexation de double liaison/insertion ».

²⁰⁷ (a) L.S. Hegedus, P.M. Kendall, S.M. Lo, J.R. Sheats, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5448-5452. (b) L.S. Hegedus, S.M. Lo, D.E. Bloss, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3040-3042.



Schéma 91. Cycles catalytiques généraux pour la catalyse par le rhodium(I) (réf. 201).

Il a d'autre part été démontré que des organométalliques tels que les organomagnésiens^{207,208} et les organozinciques²⁰⁹ pouvaient effectuer la réaction de transmétallation et aboutir ainsi à des espèces organorhodium(I). Aucune comparaison avec la catalyse par le cobalt n'a pour l'instant été faite à notre connaissance.

Conclusion

La catalyse par des complexes de cobalt, telle qu'elle nous intéresse, requiert donc l'utilisation d'espèces de basse valence (le plus souvent au degré d'oxydation +I). Ces espèces peuvent être préalablement synthétisées mais il est également possible de les produire *in situ* à partir d'un sel de cobalt(II) réduit : l'efficacité de cette dernière méthode a pu être démontrée aussi bien dans les applications électrochimiques que dans les réaction de cyclisation.

D'autre part, peu d'exemples de catalyse par des complexes de cobalt sont décrits dans le cadre de réactions de couplage impliquant un organométallique, à l'inverse d'autres métaux de transition. Le prix du cobalt étant plus attractif que ceux du palladium et du rhodium, il semble donc intéressant de développer des réactions de couplage à l'aide de ce métal. La mise au point de réactions spécifiques, notamment vis-à-vis de la catalyse au nickel, est également à considérer.

²⁰⁸ W. Keim, J. Organomet. Chem. 1967, 8, P25-P26.

²⁰⁹ C. Krug, J.F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1674-1679.

ANNEXE 2 : ANALYSE PAR RMN D'UN ORGANOZINCIQUE PREPARE PAR CATALYSE AU COBALT

ANALYSE PAR RMN DU FLUOR D'UN ORGANOZINCIQUE PREPARE PAR CATALYSE AU COBALT

Résumé. Afin d'expliquer la réactivité particulière des organozinciques préparés par catalyse au cobalt, deux hypothèse ont été envisagées : un équilibre de type Schlenk favorisant l'organozincique symétrique Ar_2Zn (espèce la plus réactive) et la présence de cobalt résiduel en fin de préparation pour catalyser les réactions ultérieures.

L'étude des mélanges réactionnels par RMN permet vraisemblablement d'écarter l'existence d'un équilibre de Schlenk, l'unique espèce détectée étant l'organozincique mixte ArZnX (moins réactif que Ar₂Zn).

Introduction

Il a été confirmé au cours de ce travail, au moins dans le cas des réactions avec les anhydrides d'acide, que les organozinciques préparés à partir des dérivés bromés selon la méthode employant un sel de cobalt possédaient, dans certaines conditions, une réactivité non classique. Celle-ci permet d'envisager la mise en œuvre de divers couplages sans l'ajout supplémentaire d'un catalyseur.

La question s'est donc posée de savoir quelle était la cause de la spécificité de ces espèces visà-vis d'organozinciques préparés suivant des voies plus communes. Deux hypothèses ont été formulées à cet égard.

> Il est couramment décrit que les espèce organométalliques sont présentes en solution sous deux formes, une espèce « mixte » ArMX et une espèce « symétrique » Ar₂M, cette dernière étant généralement considérée comme la plus réactive²¹⁰. Nous nous sommes donc demandés si l'organozincique synthétisé par catalyse au cobalt était

²¹⁰ F. Chemla, J. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3157-3160.

présent majoritairement sous la forme symétrique, avec l'existence possible d'un équilibre de Schlenk²¹¹ entre les deux formes (**Schéma 92**).

 $2 \text{ RZnBr} \rightarrow \text{R}_2 \text{Zn} + \text{ZnBr}_2$

• Comme indiqué à plusieurs reprises, les sels de cobalt peuvent catalyser les réactions de couplage des organozinciques. La présence éventuelle de cobalt en fin de réaction de formation serait-elle la cause de la réactivité accrue de ces espèces ?

Afin de tenter de résoudre ce problème, deux séries d'études ont été menées : d'une part, l'examen des espèces présentes en solution par RMN (notamment du fluor-19) qui est présenté ici, et d'autre part, la comparaison de la réactivité des organozinciques synthétisés par catalyse au cobalt avec ces même espèces formées par des procédés plus classiques (qui est décrite dans **Chapitre I.A.2.b** de la **Partie III**, page 74).

A. Etude de mélanges réactionnels par RMN du fluor-19 : position du problème

Les espèces que nous souhaitions mettre en évidence, en nous limitant à celles issues des bromures aromatiques, sont les suivantes : l'organozincique mixte de type ArZnBr, l'organozincique symétrique Ar_2Zn , et d'éventuels organocobalts de type ArCoY où le degré d'oxydation du cobalt et la nature de Y sont indéterminés (**Schéma 93**).



Schéma 93. Espèces organométalliques recherchées.

Schéma 92. L'équilibre de Schlenk (réf. 211).

²¹¹ W. Schlenk, W. Schlenk, Chem. Ber. 1929, 62, 920-924.

Bien que n'ayant qu'un très faible espoir de déceler des espèces aussi réactives que les organocobalts au regard des travaux déjà effectués⁵⁰, nous avons néanmoins conservé cette dernière hypothèse.

La résonance magnétique nucléaire nous semblait être une technique relativement bien adaptée au problème en ce qu'elle permet, sous certaines conditions, d'observer des équilibres en solution. Il nous fallait cependant tenir compte d'un certain nombre de difficultés liées à la méthode et à l'appareillage.

- Choix du solvant. Les études devaient être menées dans les conditions opératoires utilisées lors des synthèses, c'est-à-dire, notamment, en employant l'acétonitrile comme solvant. Effectuer des spectres de proton ou de carbone-13 requérait l'utilisation de CD₃CN, relativement onéreux, pour la synthèse, et l'élimination du milieu de tout produit hydrogéné ou carboné non désiré. Nous nous sommes donc intéressés à la RMN du fluor-19, qui, à la condition d'utiliser un aromatique fonctionnalisé par un groupement fluoré, permet de garder intact le mode opératoire tout en diminuant le coût des expériences, et en conservant une sensibilité proche de celle de la RMN du proton²¹². ¹⁹F possède en outre l'intéressante particularité de résonner sur une gamme de 500ppm au lieu des 10ppm de ¹H, ce qui permet d'envisager une meilleure séparation des signaux.
- Choix du substrat. Outre le problème évoqué ci-dessus, le susbtrat choisi doit idéalement permettre de distinguer l'éventuel équilibre de Schlenk. L'une des caractéristiques des équilibres étudiés par RMN est l'existence d'une température dite de *coalescence* en-dessous de laquelle les deux espèces possèdent des signaux distincts. Or, le matériel disponible ne permettait pas de descente en température pour la RMN du fluor-19. Le système envisagé devait donc être étudiable à température ambiante. En outre, les organozinciques issus du substrat bromé choisi devaient être stables dans ces conditions à l'échelle de l'expérience (soit environ une heure).

²¹² H. Günter, *NMR Spectroscopy*. J. Wiley and Sons : New York, **1973**, pp 340-379.

L'étude bibiographique qui a été menée a donc été orientée vers la recherche d'organométalliques aromatiques fluorés pour lesquels un équilibre de Schlenk est observable en solution à température ambiante.

B. Brefs rappels bibliographiques

Les techniques de résonance magnétique nucléaire du proton, du carbone-13 et éventuellement d'autres noyaux comme le fluor-19 peuvent être utilisées pour étudier les composés organométalliques de métaux tels que le lithium, le magnésium, le zinc ou le mercure. Les signaux des protons, des fluors et des carbones proches du centre métallique sont susceptibles, au moins en théorie, de fournir des informations spécifiques à un métal particulier.

Si les composés aliphatiques de type « RCH_2M » possèdent des hydrogènes situés à proximité directe (2 liaisons) du centre métallique, permettant ainsi une analyse relativement confortable à condition de travailler dans un solvant deutéré²¹³, le cas des dérivés aromatiques se révèle moins favorable. En effet, ces substrats ne possèdent pas d'hydrogène en α de la liaison carbone-métal, ce qui oblige *a priori* à employer la RMN du carbone-13, nettement moins intéressante en termes de conditions opératoires et de sensibilité²¹².

Néanmoins, plusieurs auteurs décrivent des études de dérivés aromatiques lithiens^{214,215,216}, magnésiens^{214,215,217} et zinciques²¹⁴, mais également d'arylmercureux²¹⁸. Il faut cependant noter que les formes mixte et symétrique précédemment évoquées ne sont distinguables, pour la plupart des noyaux aromatiques, que dans le cas des dérivés du mercure. Ceci est généralement attribué à un établissement des équilibres trop rapide pour que ces derniers soient observables à température ambiante. A plus basse température, une étude réalisée sur des organomagnésiens aromatiques a en revanche permis de calculer quelques constantes pour l'équilibre de Schlenk²¹⁹. Les températures de coalescence sont cependant généralement inférieures à -50° C.

²¹³ (a) L. Zetta, G. Gatti, Org. Magn. Res. 1972, 4, 585-589. (b) D. Leibfritz, B.O. Wagner, J.D. Roberts, Liebigs Ann. Chem. 1972, 763, 173-183. (c) R. Waack, L.D. McKeever, M.A. Doran, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1969, 117. (d) W. Kitching, W. Adcock, B.F. Hegarty, Aust. J. Chem. 1968, 21, 2411-2416. (e) R. Waack, L.D. McKeever, M.A. Doran, E.B. Baker, G.A. Olah, J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 1272-1275.

²¹⁴ J.A. Ladd, Spectrochim. Acta, **1966**, 22, 1157-1163.

²¹⁵ A.J. Jones, D.M. Grant, J.G. Russel, G. Fraenkel, J. Phys. Chem. **1969**, 73, 1624-1626.

²¹⁶ G. Fraenkel, D.G. Adams, R.R. Dean, J. Phys. Chem. 1968, 72, 944-952.

²¹⁷ J. Boersma, F.J.A. Des Tombe, F. Weijers, G.J.M. Van der Kerk, J. Organomet. Chem., 1977, 124, 229-233.

²¹⁸ V.S. Petrosyan, O.A. Reutov, J. Organomet. Chem. **1974**, 76, 123-169.

²¹⁹ D.F. Evans, G.V. Fazarkerley, J. Chem. Soc. (A), **1971**, 184-189.

Comme évoqué, l'étude de substrats fluorés devait nous permettre de résoudre certaines difficultés liées au solvant et aux conditions de synthèse. Par chance, les seuls substrats, à notre connaissance, pour lesquels l'équilibre de Schlenk est observable à température ambiante, sont ceux qui dérivent des halogénures de pentafluorobenzène (C_6F_5X). En effet, outre la présence de fluors, le groupement pentafluorophényle possède le double avantage de rendre les organométalliques correspondants particulièrement stables du fait de son caractère attracteur marqué, et d'être peu labile, ce qui ralentit les équilibres entre espèces organométalliques. Les halogénures de pentafluorophénylmagnésium^{220,221} et de pentafluorophénylzinc²²² permettent ainsi de distinguer espèces mixtes et symétriques dès 20°C (**Schéma 94**).



Schéma 94. L'équilibre de Schlenk dans les solutions d'halogénure de pentafluorophénylmétal (réfs. 220, 221, 222)

Dans le cas du bromure de pentafluorophénylmagnésium $(C_6F_5MgBr)^{221}$, les fluors en *ortho* apparaissent sous forme de deux doublets larges et mal séparés, déblindés vis-à-vis de leurs homologues dans les composés hydrogéné (C_6F_5H) et bromé (C_6F_5Br) . Les fluors en *para* résonnent quant à eux sous forme de deux triplets relativement bien séparés, blindés vis-à-vis des composés hydrogéné et bromé (**Schéma 95**).



Schéma 95. Signaux en RMN du fluor-19 des fluors para de C₆F₅MgBr, à 22°C (réf. 221).

La présence de deux groupes de signaux pour chacune de ces deux positions indique la présence de deux espèces en équilibre. Il a été vérifié qu'en introduisant $MgBr_2$ pour déplacer l'équilibre vers l'organomagnésien mixte, les signaux de l'un des composés disparaissaient. De même, le spectre du dipentafluorophénylmagnésium seul (préparé à partir du

²²⁰ D.F. Evans, M.S. Khan, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1966, 67-68.

²²¹ D.F. Evans, M.S. Khan, J. Chem. Soc. (A), **1967**, 1643-1648.

²²² D.F. Evans, R.F. Philips, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1973, 978-981.

dipentafluorophénylmercure et donc libre d'halogénures) ne fait apparaître que les signaux du second composé. Ces observations permettent d'attribuer chacun des signaux à la forme de l'organométallique qui lui correspond et, grâce à la bonne séparation des triplets des fluors *para*, de donner les proportions de l'une et de l'autre de ces formes en solution. Le triplet *para* le plus blindé correspond au composé symétrique, alors que le triplet déblindé est celui du composé mixte. L'ordre inverse est observé pour les doublets larges des fluors *ortho*.

Il est particulièrement intéressant pour nous de noter que les mêmes expériences ont été menées sur les composés organozinciques correspondants, et qu'elles révèlent les mêmes comportements que les organomagnésiens (**Schéma 96**)²²².



Schéma 96 : signaux en RMN du fluor-19 des fluors para de C₆F₅ZnI (réf. 222).

La mise en évidence d'un éventuel équilibre de Schlenk semble donc réalisable en synthétisant l'organozincique de C_6F_5Br . En revanche, peu de synthèses d'espèces de type pentafluorophénylcobalt ont été décrites²²³, et aucune analyse par RMN n'a été trouvée dans la littérature. Bien qu'il soit raisonnable de supposer que les signaux RMN de dérivés du zinc et du cobalt diffèrent, aucune donnée ne vient pour l'instant étayer cette hypothèse.

C. RMN du fluor-19 de l'organozincique du bromopentafluorobenzène

1. Spectres des composés de référence

Dans un premier temps, la synthèse des organozinciques mixte (ArZnBr) et symétrique (Ar₂Zn) de C₆F₅Br a été réalisée à partir de l'organomagnésien correspondant dans le THF à une concentration en substrat de départ de 1 mol.L⁻¹, en faisant réagir ce dernier avec respectivement 1 et 0,5 équivalent de ZnBr₂, suivant une procédure décrite dans la littérature²²³. Un volume d'acétonitrile est ensuite ajouté au mélange pour aboutir à une solution de concentration 0,5 mol.L⁻¹

²²³ C. F. Smith, C. Tamborski, J. Organomet. Chem. 1971, 32, 257-262.

en aromatique. Cette étape permet, comme indiqué dans la suite, une comparaison plus aisée avec la méthode par catalyse au cobalt (**Schéma 98**).



Schéma 97. Synthèse des composés de référence par transmétallation.

Des prélèvements de 400 μ L sont réalisés après décantation de la solution et dilués dans un tube de RMN avec, pour une question d'appareillage, 200 μ L d'acétonitrile-*d*₃. Les spectres de RMN du fluor-19 de ces prélèvements sont alors effectuées. Après comparaison avec les CPG des prélèvements iodolysés et les spectres RMN du pentafluorobenzène (ArH) pur et du substrat de départ, les spectres obtenus ont permis l'identification des signaux attendus pour les organozinciques. La forme de ces signaux est reportée sur le **Schéma 98** ci-après.



Schéma 98. Signaux RMN obtenus pour les fluors *ortho* (à gauche) et *para* (à droite) de C_6F_5ZnBr .

D'après la littérature et les rapports d'intégration des fluors, les doublets larges obtenus autour de -113 ppm correspondent aux fluors *ortho*, alors que les triplets situés autour de -155 ppm correspondent au fluor *para*. La constante de couplage commune de ces signaux a pour valeur 38Hz. Les fluors *méta* sont quant à eux réunis en un multiplet contenant les fluors *méta* de toutes les molécules considérées, autour de -160 ppm environ.

La présence de signaux doublés pour le fluor *para* nous a, dans un premier temps, encouragés à penser que les formes mixte et symétrique étaient présentes en solution, comme décrit dans la littérature. Cependant, la comparaison des spectres de C_6F_5ZnBr et de $(C_6F_5)_2Zn$ montre que cette interprétation est vraisemblablement erronnée.

En effet, la RMN de chacun de ces deux composés fait apparaître des triplets *para* doublés de rapport d'intégration 8 pour le plus déblindé, 2 pour le plus blindé (voir également le **Schéma 98**). L'ajout de ZnBr₂ dans une solution contenant (C_6F_5)₂Zn fait, de plus, apparaître *quatre* triplets (et non deux) pour les fluors *para*. Il faut donc en conclure que pour chacune des deux espèces présentes, le fluor *para* résonne sous la forme de deux triplets de rapport d'intégration 8/2. La seule explication que nous puissions donner à ce phénomène est la possible présence de rotamères ou d'espèces polymérisées pour ces organozinciques.

Quoi qu'il en soit, les espèces mixte et symétrique sont distinguables au niveau des signaux de leur fluor *para* à température ambiante. Celui de C₆F₅ZnBr résonne à -155,6 et -156,3 ppm, celui de (C₆F₅)₂Zn à -156,7 et -157,3 ppm dans le mélange THF/CH₃N/CD₃CN 1/1/1 en volume.

Il faut préciser en guise de complément qu'il a également été tenté de synthétiser $(C_6F_5)_2$ Co et $(C_6F_5)CoBr$ en ajoutant à l'organomagnésien non pas ZnBr₂, mais CoBr₂. Ces composés trop instables n'ont pu être décelés par RMN.

2. Spectre de l'organozincique préparé par catalyse au cobalt

L'organozincique du bromopentafluorobenzène (C_6F_5Br) a été synthétisé par catalyse au cobalt, dans les conditions du **Mode opératoire 2**, sur 5 mmol de substrat. Il faut noter que, de façon surprenante, cette réaction est relativement lente — de l'ordre de 24h — alors que la liaison carbone-brome dans ce composé est particulièrement faible, du fait du caractère attracteur du pentafluorophényle. Après ajout d'un volume de THF et décantation de la solution, des prélèvements de 400 µL sont réalisés et dilués dans un tube de RMN avec 200 µL d'acétonitrile-*d*₃. Le mélange de solvant et la concentration de travail sont ainsi les plus proches possibles de ceux des expériences précédentes. Les RMN du fluor-19 de ces prélèvements sont alors effectuées.

Le spectre obtenu est de même apparence que celui décrit précédemment. Un seul couple de triplets, toujours dans les proportions 8/2, est observé, indiquant la présence d'une unique espèce.

Les valeurs de déplacement chimique obtenues sont de -155,3 et -156,0 ppm, ce qui est semblable, mais malheureusement pas identique, à ce qui a été trouvé pour l'organozincique mixte. La différence observée peut provenir de faibles variations de concentration dues, par exemple, à des rendements différant d'une dizaine de pourcents.

Conclusion

Le résultat obtenu nous incite à conclure que la seule espèce organométallique présente en solution en concentration significative est C_6F_5ZnBr , et que l'équilibre de Schlenk n'est pas observé. Ceci est cohérent vis-à-vis du fait qu'il faut toujours au moins un équivalent de poudre de zinc pour former l'organozincique dans le cas de la catalyse au cobalt, et que les réactions sont toujours menées en excès de ZnBr₂.

Malheureusement, l'espèce organozincique mixte est également l'espèce la moins réactive parmi celles recherchées. Ces expériences ne peuvent donc expliquer la réactivité particulière des organozinciques préparés par catalyse au cobalt.

Indiquons à titre informatif que d'autres organozinciques ont également fait l'objet d'études de notre part par RMN. Toutes les espèces étudiées ne présentent à chaque fois qu'un seul signal correspondant à un organométallique, bien que la bibliographie comme l'étude des composés de référence ne permettent pas de dégager de résultats aussi significatifs que ceux obtenus à l'aide de C_6F_5Br .

ANNEXE 3 : HYPOTHESES MECANISTIQUES COMPLEMENTAIRES

HYPOTHESES MECANISTIQUES COMPLEMENTAIRES

Cette section présente des hypothèses mécanistiques évoquées mais non développées dans le corps principal du manuscrit. Elles concernent la formation de dimère au cours de la synthèse d'organozinciques à partir de dérivés bromés (page 36 du manuscrit) ainsi que la réaction de couplage entre ArZnBr et anhydrides d'acides (page 74 du manuscrit).

A. Hypothèses mécanistiques pour la formation de ArAr pendant la synthèse de ArZnBr

En nous basant sur les données disponibles dans la littérature concernant la dimérisation catalytique d'organométalliques, ainsi que sur la catalyse par les complexes du rhodium, nous avons envisagé un certain nombre d'hypothèses afin d'expliquer la formation de produit d'homocouplage. Le point de départ de toutes ces suppositions est la présence en solution d'espèces organométalliques du cobalt, puisqu'il semble établi, au vu des résultats obtenus, que la formation de dimère est liée à la présence de ce dernier. En outre, il ne faut pas écarter la possibilité que cette dimérisation procède suivant des mécanismes différents lors de la formation des organozinciques et lors de l'ajout d'un complexe de cobalt dans une solution d'organozincique pré-synthétisé.

Les organocobalts éventuellement présents en solution peuvent être distingués suivant leur degré d'oxydation :

- ArCo^{III}Br₂. Cette espèce résulte directement de l'addition du cobalt(I) dans la liaison C-Br.
 Son existence n'est *a priori* envisageable que dans le cas de la synthèse d'organozinciques (voir Schéma 16 page 31 du manuscrit).
- ArCo^{II}Br. Cette espèce peut être formée par réduction de la précédente, toujours au cours de la synthèse d'organozinciques (Schéma 16 page 31 du manuscrit). Alternativement, une réaction de transmétallation d'un organozincique vers un organocobalt(II) est également envisageable, L'étape de transmétallation observée lors de la synthèse d'organozinciques par catalyse au cobalt serait alors réversible.

- ArCo^I. Il est possible de former cette espèce par réduction de ArCo^{II}Br, d'après de récents résultats électroanalytiques. Par analogie avec la chimie du rhodium, il est également envisageable que cette espèce se forme par transmétallation de l'organozincique avec un complexe de cobalt(I).

Ainsi, les mécanismes qui peuvent alors être envisagés sont présentés ci-après.

La décomposition de $ArCo^{III}Br_2$ en ArAr peut s'effectuer de deux façons (**Schéma 99**) : soit par échange de ligand et élimination réductrice subséquente (voie 1), soit par clivage homolytique de la liaison carbone-métal suivie de la dimérisation du radical obtenu (voie 2).

> (1) $\operatorname{ArCo}^{III}\operatorname{Br}_2 \longrightarrow 1/2 \operatorname{Ar}_2\operatorname{Co}^{III}\operatorname{Br} + 1/2 \operatorname{Co}^{III}\operatorname{Br}_3 \longrightarrow 1/2 \operatorname{Ar}_2 + 1/2 \operatorname{Co}^{III}\operatorname{Br}_3 + 1/2 \operatorname{Co}^{III}\operatorname{Br}_3$ (2) $\operatorname{ArCo}^{III}\operatorname{Br}_2 \longrightarrow \operatorname{Ar}^2 + \operatorname{Co}^{II}\operatorname{Br}_2 \longrightarrow 1/2 \operatorname{Ar}_2 + \operatorname{Co}^{II}\operatorname{Br}_2$

Schéma 99. Dimérisation à partir de ArCo^{III}Br₂ : hypothèses mécanistiques.

Dans le premier cas, un demi-équivalent de catalyseur se retrouve au degré d'oxydation +III. Il faut donc le réduire pour que la réaction soit catalytique. La seconde hypothèse, en revanche, permet d'envisager un mécanisme catalytique sans nécessité d'un réducteur. Dans ces deux cas, les hypothèses ne sont valables que dans des cas où ArCo^{III}Br₂ est accessible, c'est-à-dire lors de la synthèse d'organozinciques par catalyse au cobalt.

La décomposition de $ArCo^{II}Br$ suit probablement les mêmes voies que celle de $ArCo^{III}Br_2$ (Schéma 100) : échange de ligand suivi d'une élimination réductrice (voie 3) ou clivage homolytique suivi de la combinaison de deux radicaux Ar^{\bullet} (voie 4).



Schéma 100. Dimérisation à partir de ArCo^{II}Br : hypothèses mécanistiques.

La voie 3 implique la perte d'un demi-équivalent de catalyseur à chaque cycle sous forme de cobalt au degré d'oxydation (0), qui nuclée rapidement³⁹. Le maximum de rendement pouvant alors être atteint est de un ArAr par cobalt, à moins de pouvoir réoxyder le cobalt(0). La voie 4, quant à elle, régénère du cobalt(I), ce qui rend la décomposition catalytique dans le cas de la synthèse d'organozinciques.

Enfin, la transformation de ArCo¹ en ArAr doit être envisagée de façon différente, dans la mesure où il n'est a priori pas possible de coordiner deux aromatiques sur le même cobalt(I) (**Schéma 101**).



La voie 5, celle du clivage homolytique, implique la perte de la totalité du catalyseur. La voie 6 se révèle plus intéressante, au moins dans le cadre de la synthèse d'organozinciques : ArCo^I réagit par addition oxydante avec un second ArBr, ce qui aboutit, après élimination réductrice, à la formation de ArAr et à la régénération de cobalt(I). Ce dernier peut alors retourner dans le cycle de formation de l'organozincique (**Schéma 16** page 31) ou transmétaller avec un organozincique pour redonner un ArCo^I.

Il est donc difficile d'établir un mécanisme général pour la formation du dimère, du fait du nombre important d'espèces impliquées. En particulier, la décomposition catalytique d'un organozincique préparé par transmétallation reste peu explicable dans le cadre des mécanismes envisagés. Cependant, pour ce qui est de la synthèse d'organozinciques par catalyse au cobalt, la voie 6 se révèle être une piste intéressante dans la mesure où elle implique une addition oxydante, plus aisée lorsque le substituant du noyau aromatique est un attracteur : de fait, il est observé que les groupements attracteurs favorisent la formation de dimère.

B. Hypothèses mécanistiques pour le couplage entre ArZnBr et (RCO)₂O

La catalyse par un complexe de cobalt résiduel nous semblait être la meilleure explication à la réactivité particulière des organozinciques synthétisés par les méthodes développées au sein de l'équipe. Plusieurs interrogations subsistaient néanmoins quant aux divers mécanismes possibles pour cette catalyse. Trois voies principales ont été envisagées : l'addition nucléophile d'un organocobalt, ainsi que des cycles catalytiques similaires aux catalyses décrites pour le rhodium (voir **Annexe 1, Chapitre II.C**, page A-29 et suivantes, pour de plus amples détails sur la catalyse par des complexes du rhodium) ou le nickel et le palladium.

La première possibilité serait la formation d'un composé de type organocobalt qui serait plus nucléophile que l'organozincique. Un candidat idéal pour ce rôle serait l'espèce ArCo^{II}Br, mais il faudrait alors qu'une réaction de transmétallation puisse s'effectuer dans le sens organozincique vers organocobalt. Or, nous savons que la dernière étape de la synthèse d'organozinciques par catalyse au cobalt est justement la réaction inverse, organocobalt vers organozincique (voir **Partie II, Chapitre I, Schéma 16** page 31 du manuscrit). Il faudrait donc que cette réaction soit équilibrée, et qu'il soit possible de déplacer cet équilibre, par exemple, à l'aide d'une addition nucléophile (**Schéma 102**).



D'autres hypothèses peuvent être formulées si l'on suppose que le cobalt agit à travers le couple redox Co^{III}/Co^I. Il est possible de supposer que la réduction du cobalt(II) par l'excès de zinc et/ou l'organozincique peut alors produire le cobalt(I) nécessaire *in situ*.

Une voie peut alors être envisagée sur le modèle de la catalyse par les complexes de rhodium $(I)^{201}$. La première étape serait une transmétallation de l'organozincique vers un organocobalt(I), suivie d'une addition oxydante de la part de l'anhydride. L'espèce ainsi formée pourrait alors, par élimination réductrice, aboutir au composé attendu (**Schéma 103**).



Schéma 103. Mécanisme 2 : catalyse par le cobalt(I) sur le modèle du rhodium(I).

Enfin, toujours dans le cadre de la présence de cobalt(I), et attendu que ce dernier peut probablement s'insérer dans la liaison carbone-oxygène d'un anhydride d'acide, un mécanisme semblable aux couplages de type Negishi peut être envisagé. Le cobalt(I) réagirait par addition oxydante avec l'anhydride d'acide pour aboutir à un complexe du cobalt(III). Une transmétallation avec l'organozincique formerait une espèce portant les deux groupements organiques, qui seraient ensuite couplés par une élimination réductrice régénérant le catalyseur.



Transmétallation

Schéma 104. Mécanisme 3 : catalyse par le cobalt(I) sur le modèle du nickel(0).

Ce dernier mécanisme est séduisant dans la mesure où il a été constaté, avec les chlorures d'acide notamment⁶², et dans une moindre mesure avec les anhydrides, que parmi les sous-produits de la réaction se trouvent des cétones symétriques « RCOR » (à partir du dérivé d'acide carboxylique) et « ArCOAr » (à partir de l'organozincique). Or, RCOR a déjà été décrit comme pouvant résulter de la décarbonylation d'espèces de type RCONi^{II}X, équivalent dans le cas du nickel de RCOCo^{III}X. De plus, cette décarbonylation générant du monoxyde de carbone, il est également possible d'expliquer la formation de ArCOAr par ce biais, puisque ces espèces peuvent être formées à partir d'organozinciques et de monoxyde de carbone via une catalyse par des sels de cobalt(II)⁵⁸.