



HAL
open science

Utilisation de ligands ferrocéniques associés au palladium pour l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des chlorures ou bromures d'aryle

David Roy

► **To cite this version:**

David Roy. Utilisation de ligands ferrocéniques associés au palladium pour l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des chlorures ou bromures d'aryle. Catalyse. Université Rennes 1, 2012. Français. NNT : 2012REN1S073 . tel-00793693

HAL Id: tel-00793693

<https://theses.hal.science/tel-00793693>

Submitted on 22 Feb 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale Sciences de la Matière Rennes

présentée par

David Roy

préparée à l'unité de recherche UMR CNRS 6226
Sciences Chimiques de Rennes
Equipe Organométalliques et Catalyse

**Utilisation de ligands
ferrocéniques
associés au
palladium pour
l'arylation directe
d'hétéroaromatiques
par des chlorures ou
bromures d'aryle**

**Thèse soutenue à Rennes
le 25 Octobre 2010**

devant le jury composé de :

Jean-Cyrille HIERSO

Professeur – Université de Bourgogne / *rapporteur*

Jérôme THIBONNET

Professeur – Université François-Rabelais, Tours /
rapporteur

Christian BRUNEAU

Docteur – Université de Rennes 1 / *examineur*

Henri DOUCET

Docteur – Université de Rennes 1 / *directeur de
thèse*

Un travail ne se réalise jamais seul et je voudrais faire ici l'apologie de tous ceux qui ont pu m'aider, de près ou de loin, de manière consciente ou inconsciente, à la réalisation de cette thèse.

Mes pensées vont d'abord à ma famille.

Merci papa pour toutes ces histoires scientifiques que tu as pu me raconter durant mon enfance et qui m'ont toujours donné envie d'en être un jour le rôle principal. Merci pour toutes les discussions en général que nous avons eu et pour celles à venir. Avoir pu écrire un article scientifique que tu ne comprends pas fut une fierté immense pour moi !

Merci maman pour m'avoir supporté pendant de nombreuses années chez toi, de m'avoir laissé faire mes propres choix et de m'avoir fait confiance à chaque fois. Merci de m'avoir transmis cette empathie et cette ouverture d'esprit. Merci aussi de m'avoir montré que la science n'était pas tout et qu'elle était d'abord constituée de personnes.

Un énorme merci à ma chance sans qui je ne serais pas à moitié aussi bien que le quart de ce que j'espère. Même s'il ne faut pas être trop prompt à dispenser sentence et jugement, l'arrogance dont je suis coutumier n'est que le reflet de la fierté que j'éprouve pour toi. Merci de m'avoir appris à écouter, à être en compétition, à être jaloux, ... malgré toi.

Merci Cocotte pour l'ambiance que tu as pu mettre à la maison, pour les fous rires et les larmes de joie, mais aussi pour m'avoir appris à compatir et à aider.

Merci Mère-grand pour l'amour dont tu m'as entouré et pour ta bonne humeur constante. Tu es la meilleure des grand-mères et ta chaise longue une des plus confortables !

Merci papy Jean pour m'avoir fait connaître la distance entre la Terre et le Soleil alors que je n'étais encore qu'un enfant. La conscience de faire partie d'un tout gigantesque et à découvrir fut fondatrice.

Merci mamie Alice pour m'avoir montré que des choses simples pouvaient être délicieuses. Je me souviendrai toute ma vie comment faire du pain perdu.

Merci papy Michel pour l'amour des livres que tu as pu me transmettre. Cette soif de lecture ne devrait pas s'éteindre de si tôt.

Je souhaite ensuite remercier les maîtres et professeurs que j'ai rencontré durant ma scolarité.

Tout d'abord Gaëtan Mislin, grâce à qui j'ai décidé de faire de la recherche. Grâce à lui, la science a pris un visage souriant, blagueur et très très très bavard. Merci de m'avoir donné l'étincelle de départ.

Merci aussi à Eric Brenner qui fut un encadrant de Master fantastique. Par lui j'ai découvert l'univers de l'organométaballique et de la catalyse, le quotidien d'un chercheur en début de carrière et les pauses café.

Je remercie aussi tous les enseignants de l'Unistra qui m'ont enseigné la chimie, m'ont encouragé et ont poussé ma réflexion toujours plus loin.

Je souhaite maintenant remercier le groupe Catalyse et Organométaballiques de l'unité de recherche UMR CNRS 6226

Je remercie chaleureusement le Dr Henri Doucet de m'avoir accepté au sein de son équipe et souhaite lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir guidé et conseillé pendant ces trois années de thèse. Le savoir acquis à ses côtés fut immense.

Je souhaite aussi remercier tout les permanents du laboratoire, le Docteur Christian Bruneau, le Professeur Pierre Dixneuf, le Professeur Christophe Darcel, le Docteur Jean-Baptiste Sortais, le Docteur Cédric Fishmeister, le Docteur Mathieu Achard et le Docteur Sylvie Derrien pour l'aide et le savoir qu'ils m'ont apportés durant ma thèse.

Je voudrais remercier tous ceux qui ont intégré l'équipe « Doucet » durant ma thèse et plus particulièrement ceux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Je voudrais remercier Julien pour m'avoir fait découvrir le laboratoire, que cela soit sur le plan technique comme humain. Merci de m'avoir conseillé même après être parti. Promis, je commence à économiser pour la C3 !

I then want to thanks Jiajia for her nice talk, chat and gossip. Working with you was a pleasure and I learned many things about people in the lab thanks to you.

I want to thanks Reny for showing me that teaching was a difficult job and that students are sometimes more stubborn than the teacher. I wish you the best for your life.

I want to say a huge thank you to Marya. Working with you was awesome and I may have learnt more from you than you learnt from me. Thank you to be always there for me, your caring is really important to me! Wishing the best is not enough for you, so I'll be there for the best to happen.

I want to thanks Liqin for being such a nice coworker. Keep smiling and laughing! And don't forget that now you're the boss of the lab!

Je voudrais aussi remercier tous les étudiants de l'équipe Organométaballique et Catalyse pour les sorties, soirées et instants passés ensemble. C'est la première fois que je rencontre une équipe avec une ambiance aussi bonne et ce fut particulièrement important pendant cette thèse.

J'adresse enfin mes sincères remerciements aux personnes qui ont accepté de juger ce travail et de participer à la commission d'examen : le Professeur Christian Bruneau, le Professeur Jean-Cyrille Hierso et le Professeur Jérôme Thibonnet.

Introduction générale	1
------------------------------	----------

Chapitre I

Activation de liaisons C-H pour la fonctionnalisation d'hétéroaromatiques : étude bibliographique

1. Les motifs biaryles	3
2. Méthodes de couplage croisé traditionnelles et activation de liaisons C-H comme solution de remplacement	5
3. Arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures ou pseudo-halogénures d'aryle	8
3.1 Historique de la réaction	8
3.2 Mécanisme de la réaction	10
Mécanisme de type Heck ou carbométallation	12
Mécanisme de type S_EAr	13
Mécanisme de CMD	15
Mécanisme de déprotonation directe	18
3.3 Les différents métaux possibles pour la réaction d'arylation directe	18
Ruthénium	19
Rhodium	20
Nickel	22
Cuivre	24
3.4. Utilisation d'halogénures d'aryle	27
Iodures d'aryle	27

Bromures d'aryle	28
Chlorures d'aryle	35
3.5. Utilisation de pseudohalogénures d'aryle	36
4. Vers des processus plus durables	42
4.1. Quantité de palladium	42
4.2. Température de réaction	43
4.3. Solvant de la réaction	45
Dialkylcarbonates	45
Ether et alcools	47
Le polyéthylèneglycol	48
5. Conclusion	49

Chapitre II

Arylation Directe de composés hétéroaromatiques *ortho*-substitués par des bromures d'aryle fonctionnalisés avec une faible charge en catalyseur Palladium/Triphosphane

INTRODUCTION	51
1. Etude bibliographique	52
RESULTATS ET DISCUSSION	62
1. Etude de l'influence des ligands et des conditions expérimentales	62
2. Bromures d'aryle <i>ortho</i>-substitués	67
3. Bromures d'aryle <i>ortho</i>-substitués par des groupements fonctionnels	70

4. Bromures d'aryle polycycliques	73
5. Bromures d'aryle <i>ortho</i> -disubstitués	78
CONCLUSION	80
PARTIE EXPERIMENTALE	81

Chapitre III

Un Système Palladium/Triphosphane pour l'Arylation Directe d'Hétéroaromatiques par des Chlorures d'Aryle avec une Faible Charge en Catalyseur

INTRODUCTION	99
1. Etude bibliographique	100
RESULTATS ET DISCUSSION	107
1. Etude des ligands et des conditions expérimentales	107
2. Couplage avec des furanes	110
3. Couplage avec des thiophènes	113
4. Couplage avec des thiazoles et pyrroles	116
CONCLUSION	118
PARTIE EXPERIMENTALE	118

Chapitre IV

Arylation directe d'hétéroaromatiques par des chlorures d'aryle activés catalysée par des complexes du palladium portant une diphosphine ferrocénique stériquement peu encombrée

INTRODUCTION	127
1. Etude bibliographique	128
RESULTATS ET DISCUSSION	132
1. Etude de l'influence des ligands et des conditions expérimentales	132
2. Couplage de divers chlorures d'aryle avec des isoxazoles	136
3. Couplage de divers chlorures d'aryle avec le 2-éthylbenzofurane	139
4. Couplage de divers chlorures d'aryle avec le 1-éthyle-2-phénylindole	140
5. Couplage de divers chlorures d'aryle avec le 1,2,4-triméthylpyrazole	141
6. Etude de la régiosélectivité de la réaction	142
7. Etude du ligand 6	144
CONCLUSION	144
PARTIE EXPERIMENTALE	145
Conclusion générale	156

Introduction

La synthèse de composés biaryles possédant des propriétés biologiques ou physiques présente un intérêt notable pour l'industrie. De nombreuses méthodes de couplages tels que les réactions de Suzuki, Negishi ou Stille permettent d'aboutir à de telles molécules avec des rendements élevés avec une excellente sélectivité, ainsi qu'une bonne tolérance aux différents groupements fonctionnels grâce aux conditions de réactions douces employées. Cependant, malgré ces bons résultats et leurs possibles adaptations à l'industrie, ces méthodes traditionnelles souffrent d'inconvénients majeurs. Notamment, elles nécessitent l'utilisation de dérivés organometalliques qu'il faut au préalable synthétiser, puis éliminer à l'issue de la réaction. L'activation de liaisons C-H peut donc se révéler être une alternative intéressante d'un point de vue économique et écologique par rapport à ces types de couplage car elle permet de diminuer le nombre d'étapes et de réduire la quantité de sous-produits.

Dans le premier chapitre, nous décrirons brièvement les différentes méthodes de couplages possibles pour l'arylation d'hétéroaromatiques (couplage croisé de type Suzuki, Negishi, Stille, ou encore le couplage oxydant) et nous nous focaliserons particulièrement sur l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures et pseudohalogénures d'aryle. Nous évoquerons les mécanismes réactionnels possibles pour cette réaction, les différents métaux utilisables, ainsi que les différents halogénures et pseudohalogénures susceptibles d'être utilisés comme partenaires de couplage. Nous finirons ce chapitre en présentant les efforts fournis par certains groupes afin de rendre cette réaction plus attractive d'un point de vue écologique.

Dans le deuxième chapitre, nous nous intéresserons à la réactivité de bromures d'aryle *ortho*- et plus particulièrement *di-ortho*-substitués pour l'arylation directe d'hétéroaromatiques en présence de catalyseurs du palladium associés à des ligands polyphosphines ferrocéniques. Ces substrats sont souvent peu réactifs en raison de leur encombrement stérique et très peu d'exemples ont été décrits dans la littérature. Une méthode utilisant une faible charge en catalyseur a été mise au point, permettant la synthèse de composé jusque-là jamais synthétisés.

Dans le troisième chapitre, nous nous intéresserons à l'utilisation de chlorures d'aryle pour l'arylation en position C5 d'hétéroaromatiques par des catalyseurs du palladium associés à des ligands polyphosphines ferrocéniques possédant des propriétés électroniques et stériques variées. Les chlorures d'aryle sont des partenaires de couplage encore peu utilisés du fait de leur faible réactivité. De plus, des quantités importantes de catalyseur sont utilisées pour effectuer la réaction avec de tels halogénures d'aryle. Nous avons donc développé un système catalytique capable de faire réagir des chlorures d'aryle avec des hétéroaromatiques variés (furanes, thiophènes, pyrroles et thiazoles) en utilisant une faible quantité de catalyseur.

Dans le quatrième chapitre, nous nous intéresserons à l'utilisation de chlorures d'aryle pour l'arylation en position C3 ou C4 d'hétéroaromatiques. L'utilisation de chlorures d'aryle pour l'arylation sur ces positions généralement peu réactives est encore extrêmement marginale dans la littérature. Nous avons donc mis au point une méthode catalytique de couplage de chlorures d'aryle à de nombreux hétéroaromatiques tel que l'oxazole, le benzoxazole, l'indole ou encore le pyrrazole. Une faible quantité de catalyseur au palladium portant une phosphine ferrocénique originale est là encore utilisée.

Nous terminerons cette thèse par une conclusion des différents chapitres.

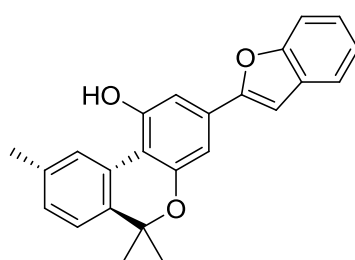
Chapitre I

Activation de liaisons C-H pour la fonctionnalisation d'hétéroaromatiques : étude bibliographique

1. Les motifs biaryles

Les motifs biaryles se retrouvent dans de nombreux produits, touchant à pratiquement tous les domaines de la chimie. Ils sont particulièrement présents dans des molécules bioactives, comme les antibiotiques, les anticancéreux, les anti-inflammatoires, ou les fongicides et permettent d'étudier les mécanismes fonctionnels du vivant.

Par exemple, l'équipe de Avery a décrit la synthèse de Machaeriol A et B qui sont des molécules efficaces dans la lutte contre la maladie parasitaire qu'est la malaria (Schéma 1).¹ La synthèse de telles molécules s'avère nécessaire depuis que l'on a observé la résistance croissante du parasite aux traitements déjà existants. Dans le Machaeriol B, on retrouve un groupement benzofurane lié à un benzène fonctionnalisé.



Machaeriol B

Schéma 1

Un groupement thiazole ou imidazole arylé en position C4 et C5 est aussi retrouvé dans des molécules utilisées pour le traitement de cancers avancés (Schéma 2). Ces

¹ A. G. Chittiboyina, C. R. Reddy, E. B. Watkins, M. A. Avery, *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 1689.

résultats ont été publiés par le groupe de Jiang et Boykin en 2009.² Ils ont démontré que ces molécules avaient des effets cytotoxiques sur plusieurs types de cellules cancéreuses (du foie, du sein, du pancréas ou du colon), même sur des types résistants aux traitements habituels.

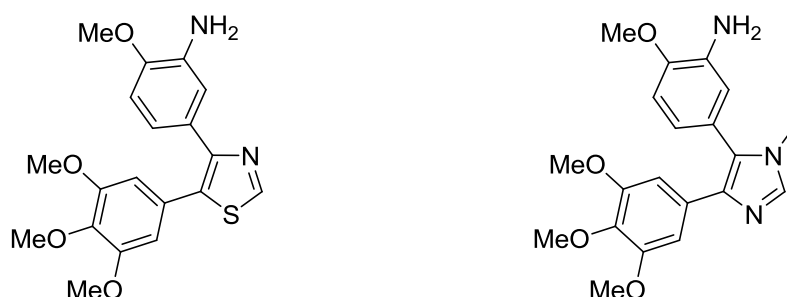


Schéma 2

Les propriétés physiques intrinsèques des biaryles, comme leur absorption dans l'UV-Visible ou leur fluorescence, permettent aussi leur application dans les domaines de l'optique ou de l'électronique.

Harima et ses collaborateurs ont présenté une molécule donneur-accepteur π -conjuguée utilisant un motif pyridine-thiophène présentant des propriétés intéressantes pour des applications dans des panneaux solaires (Schéma 3).³

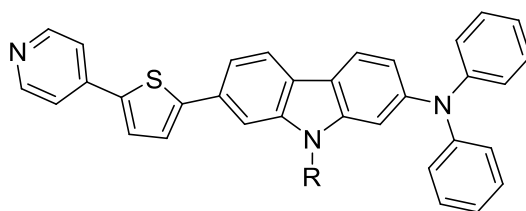


Schéma 3

Et enfin, Rasmussen et son équipe ont présenté la synthèse de plusieurs bis-thiophènes arylés en position C5 qui présentent des propriétés d'absorption dans

² Z. Y. Liu, Y. M. Wang, Z. R. Li, J. D. Jiang, D. W. Boykin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5661.

³ Y. Ooyama, S. Inoue, T. Nagano, K. Kushimoto, J. Ohshita, I. Imae, K. Komaguchi, Y. Harima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7429.

l'UV autour de 380 ou 400 nm, ainsi que des propriétés d'émission en fluorescence autour de 420 ou 450 nm (Schéma 4).⁴



Schéma 4

Les composés biaryles sont donc d'une importance considérable dans de nombreux domaines. Leur synthèse représente un enjeu majeur qui n'a cessé d'attirer l'attention des chimistes afin de pouvoir obtenir de tels composés avec des techniques toujours plus simples et, depuis quelques années, de manière plus respectueuse de l'environnement ainsi que dans une optique de développement durable.

2. Méthodes de couplage croisé traditionnelles et activation de liaisons C-H comme solution de remplacement

Il existe de nombreuses méthodes catalytiques pour la formation de composés biaryles, nécessitant la plupart du temps l'utilisation de métaux de transition. Ces réactions impliquent un halogénure ou pseudohalogénure d'aryle avec un réactif organométallique (Schéma 5). Parmi ces méthodes, les plus connues sont les couplages croisés dit de Suzuki-Miyaura, Stille ou Negishi. Ces méthodes sont étudiées depuis de nombreuses années et ont été optimisées de manière à pouvoir être réalisées dans des conditions douces, en utilisant une très faible quantité de catalyseur, et le spectre des substrats possibles a été grandement élargi.

⁴ S. J. Evenson, T. M. Pappenfus, M. C. R. Delgado, K. R. Radke-Wohlers, J. T. L. Navarrete, S. C. Rasmussen, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 6101.

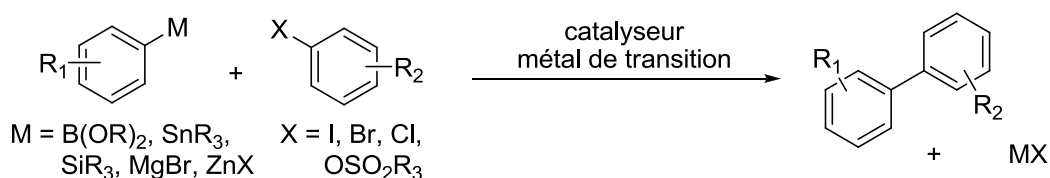


Schéma 5

Un exemple de l'optimisation particulièrement poussée des conditions de réaction du couplage croisé de Suzuki, publié par Liu en 2011,⁵ a décrit un système avec une charge de palladium de 0,5 mol%, sans ligand, dans un mélange de solvant DMF-H₂O, à température ambiante et dont les temps de réaction sont de l'ordre de quelques dizaines de minutes (Schéma 6).

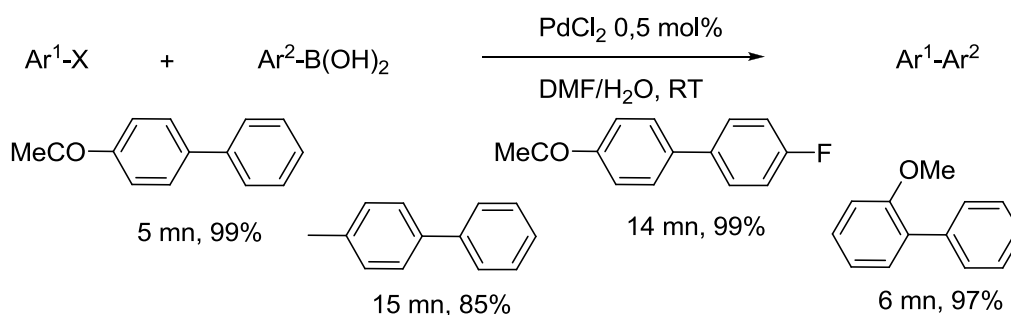


Schéma 6

Malgré cette optimisation et l'industrialisation de ces techniques, les couplages croisés traditionnels souffrent de plusieurs inconvénients majeurs. Tout d'abord, ils nécessitent la préparation du composé organométallique à base de bore, d'étain, de zinc, de silicium ou de magnésium. Ces composés sont souvent non commercialisés ou très chers. De plus, dans certains cas, il est très difficile de synthétiser le régioisomère de l'organométallique souhaité, ou ils ne sont pas suffisamment stables pour permettre une réaction de couplage. Enfin, la partie métallique de ce composé organométallique se retrouve en fin de réaction dans les déchets de celle-ci sous forme de sel métallique souvent toxique qu'il faudra traiter. Le composé organométallique est donc la limitation principale de ces systèmes.

Depuis quelques années déjà, des méthodes alternatives à ces couplages croisés ont été découvertes. Afin d'éviter l'utilisation de ces composés organométalliques, les recherches se sont focalisées sur l'activation de liaisons C-H. Une telle stratégie

⁵ C. Liu, Q. Ni, F. Bao, J. Qiu, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1260.

permet de diminuer drastiquement la quantité de déchets produits au cours de la réaction, améliorant de fait son économie atomique.

L'économie atomique est un indice obtenu en divisant la masse molaire du produit final par la somme des masses molaires des réactifs. Il permet donc d'avoir une idée du pourcentage d'atomes utilisés dans le produit final et par corrélation du pourcentage d'atomes retrouvés dans les déchets.

$$\% \text{ d'économie atomique} = \frac{\text{Masse molaire du produit désiré}}{\text{masse molaire des réactifs}} \times 100\%$$

Le cas idéal serait l'activation de liaisons C-H sur les deux aryles. Ce couplage est appelé couplage oxydant, car un oxydant est utilisé afin de régénérer l'espèce active du catalyseur. Néanmoins l'oxydant le plus utilisé jusqu'à maintenant est la benzoquinone, qui produit beaucoup de sous produits, une alternative plus intéressante serait d'utiliser de l'oxygène. Par ailleurs, la liaison C-H étant particulièrement forte, le couplage oxydant est thermodynamiquement défavorisé et un problème de régiosélectivité existe si plusieurs liaisons C-H sont réactives, même si certains groupements directeurs sont capables d'orienter la réaction sur certaines positions.⁶

Une autre possibilité consiste à faire réagir une liaison C-H avec un halogénure ou pseudohalogénure d'aryle. Une telle réaction est thermodynamiquement plus favorisée et l'interaction entre l'espèce d'halogénure d'aryle et les métaux de transitions est déjà bien connue. Afin de permettre une réaction régiosélective, des groupements directeurs peuvent également être utilisés.⁶ L'utilisation d'hétéroaromatiques permet de simplifier le système, puisque leur réactivité intrinsèque permet à la réaction d'être le plus souvent régiosélective en position C2 ou C5.

⁶ Pour quelques exemples de groupements directeurs permettant de fonctionnaliser intermoléculairement des arènes voir : (a) T. Nishikata, A. R. Abela, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *49*, 781 ; (b) L. Caron, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4533 ; (c) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046 ; (d) N. Gürbüz, I. Özdemir, B. Çetinkaya, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2273 ; (e) T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 161.

3. Arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures ou pseudo-halogénures d'aryle

3.1 Historique de la réaction

En 1982 Nakamura et ses collaborateurs ont décrit plusieurs exemples d'arylation d'isoxazole en position C4 par des iodures d'aryle, de manière intramoléculaire et intermoléculaire (Schéma 7), premiers exemples d'arylation directe d'hétérocycles. Ils ont utilisé pour cela diverses conditions de réaction, utilisant de l'acétate de palladium avec ou sans phosphine ou du palladium sur charbon. Des quantités de catalyseur de 10 mol% sont utilisées, mais les températures sont basses et les temps de réaction sont plutôt courts donnant des rendements plutôt moyens.⁷

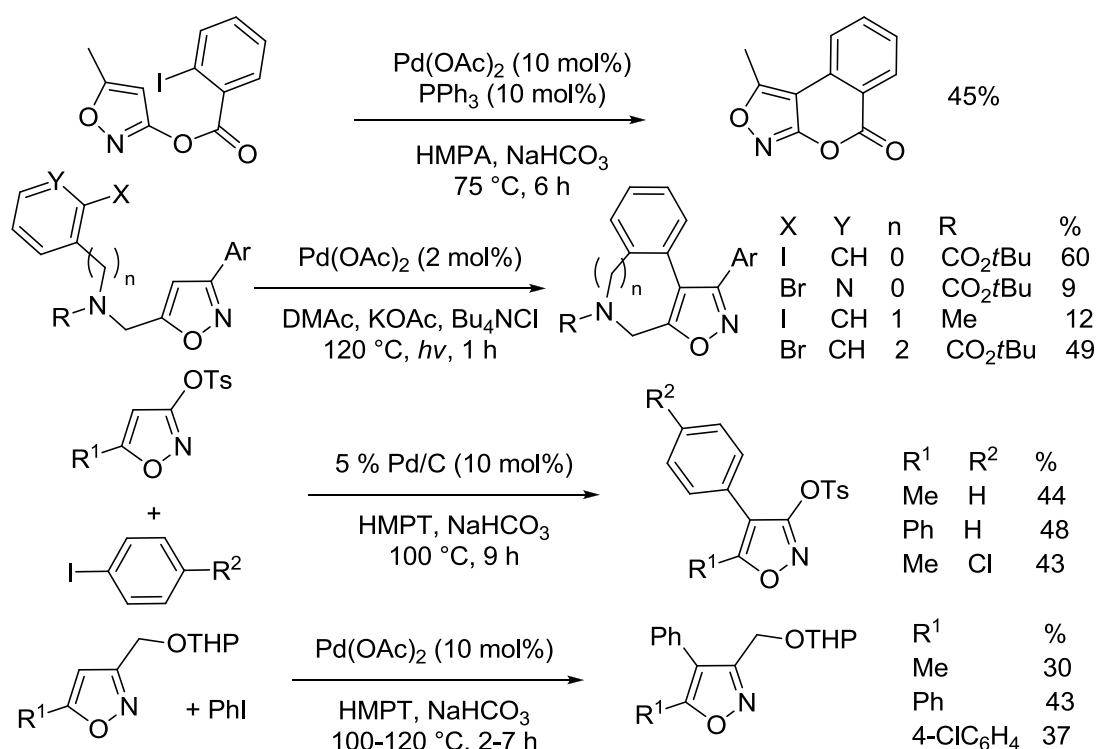


Schéma 7

⁷ N. Nakamura, Y Tajima, K. Sakai, *Heterocycles* **1982**, 17, 235.

Le second exemple d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle date de 1985.⁸ Ohta et son équipe ont fait réagir des chloropyrazines avec un indole. La réaction utilise le complexe de palladium tétrakis(triphénylphosphine) ou $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur de la réaction avec une quantité de 5 mol%, dans le DMAc à reflux (Schéma 8).

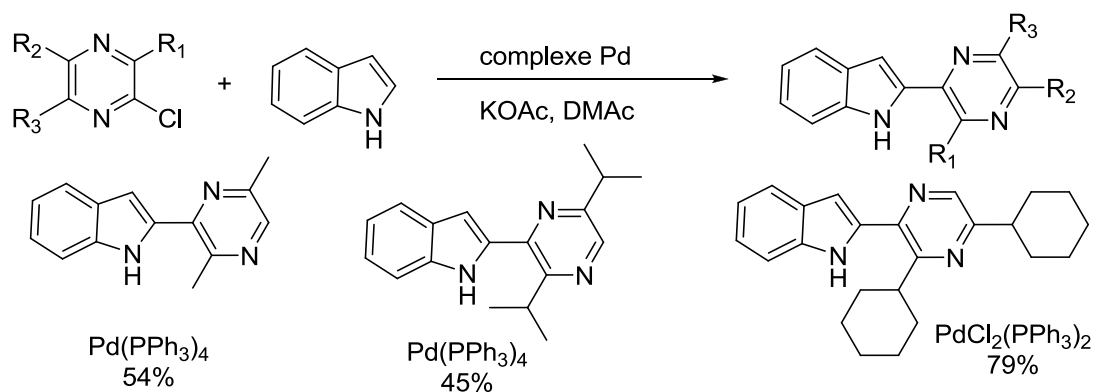
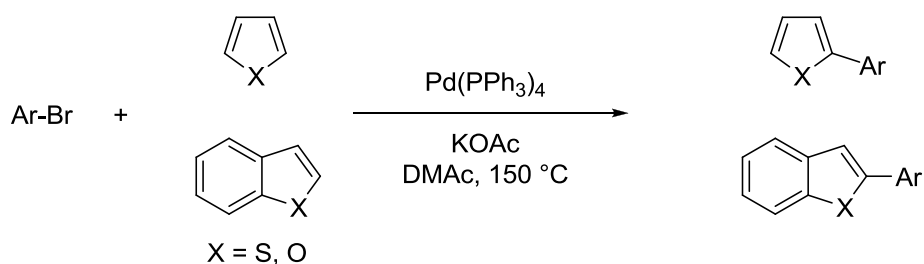


Schéma 8

Cinq ans plus tard, ils ont étendu cette réaction à des thiophènes, furanes benzothiophènes et benzofuranes⁹ et ont montré qu'en faisant réagir ces hétéroaromatiques avec des bromures d'aryle, le produit de 2-arylation était obtenu sélectivement avec des rendements moyens à bons, en utilisant 5 mol% du même complexe $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Schéma 9). La réaction a été possible avec des bromures d'aryle possédant des groupements chimiques attracteurs ou donneurs d'électrons, mais nécessite un large excès d'hétéroaryle. De plus, la réactivité des thiophènes s'est avérée plus grande que celle des benzothiophènes.

⁸ A. Ohta, Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327.

⁹ A. Ohta, Yasuo Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1951.

**Schéma 9**

En 1992, ils ont effectué la réaction entre des hétéroaromatiques simples, comme les furanes, thiophènes, pyrroles, benzofuranes, benzothiophènes, oxazoles ou thiazoles, avec des chloropyrazines. Ils ont utilisé le même catalyseur que pour les deux premiers articles et ont obtenu de bons rendements.¹⁰

Ces résultats, décrits il y a presque 30 ans, sont le prélude à une recherche scientifique de plus en plus intense dans ce domaine. Les articles ultérieurs permettront d'élargir les possibilités de la réaction en termes d'hétéroaromatiques, d'halogénures ou pseudohalogénures utilisables, d'adoucir les conditions de réaction, d'expliquer les mécanismes, mais aussi d'utiliser d'autres métaux que le palladium, initialement utilisé par Ohta et son équipe.¹¹

3.2 Mécanisme de la réaction

Depuis ces articles pionniers, de nombreux travaux ont été publiés pour ce type de réaction, dont plusieurs ont tenté d'apporter des indices quant aux mécanismes plausibles ou supposés. Plusieurs ont été proposés pour la réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle. Le cycle catalytique est en fait le même que celui généralement décrit pour les couplages croisés plus classique

¹⁰ A. Ohta, Y. Aoyagi, A. Inoue, I. Koizumi, R. Hashimoto, K. Tokunaga, K. Gohma, J. Komatsu, K. Sekine, A. Miyafuji *Heterocycles* **1992**, *33*, 257.

¹¹ (a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174 ; (b) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200 ; (c) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173 ; (d) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, *2008*, 949 ; (e) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269 ; (f) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447 ; (g) J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20 ; (h) C. Fischmeister, H. Doucet, *Green Chem.* **2011**, *13*, 741.

de type Suzuki-Miaura, Stille ou Negishi pour le début et la fin. Le cycle débute par l'addition oxydante de l'halogénure ou pseudohalogénure d'aryle et se termine par l'élimination réductrice permettant d'obtenir le produit final désiré (Schéma 10).

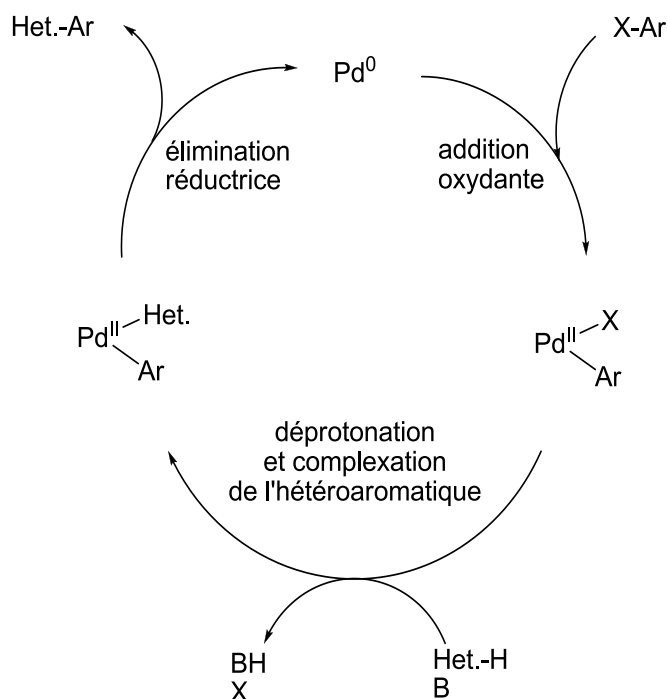


Schéma 10

Les avis divergent concernant l'étape de déprotonation ainsi que la coordination de l'hétéroaromatique sur le palladium (Schéma 11). La substitution électrophile aromatique ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) suppose une attaque nucléophile de l'hétéroaromatique sur le palladium. Le type Heck, ou carbométallation, base son mécanisme sur celui de la réaction de Heck. La déprotonation directe postule une déprotonation préalable de l'hétéroaromatique par la base avant la complexation de celui-ci au palladium. Enfin, le mécanisme qui est le plus souvent invoqué comme plausible, la Métallation Déprotonation Concertée (CMD), dans lequel une base liée au palladium permet de déprotoner l'hétéroaromatique après complexation au palladium

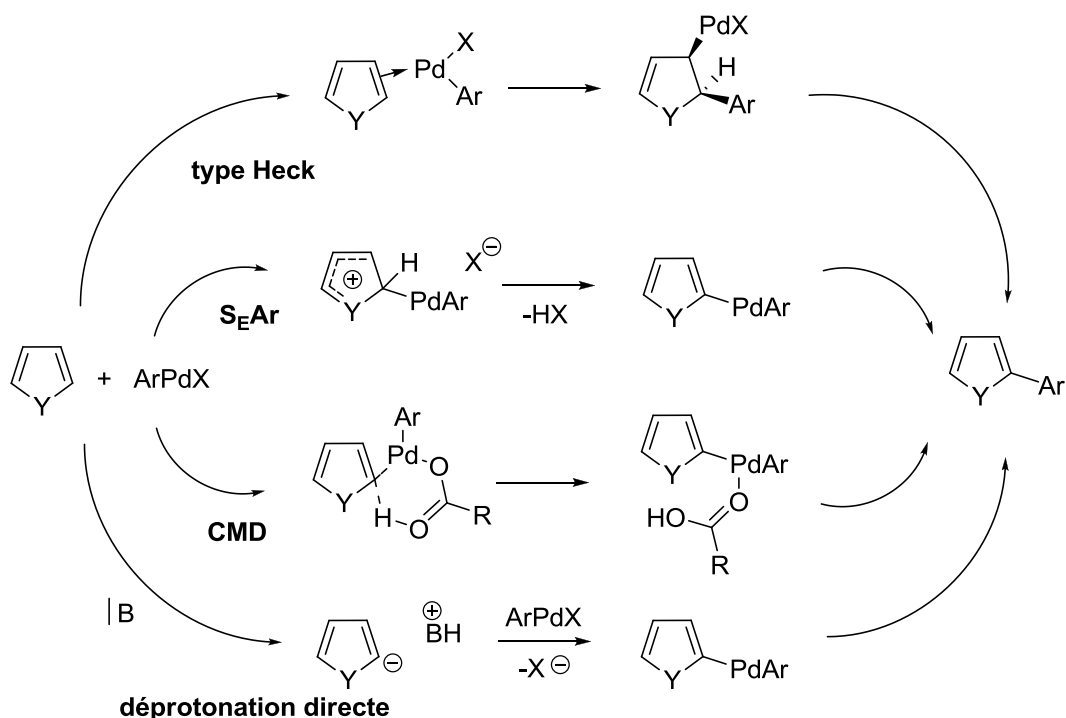


Schéma 11

Mécanisme de type Heck ou carbométallation

La relation peut-être faite entre l'hétéroaromatique et les diènes, si l'on considère les doubles liaisons indépendamment les unes des autres. On a alors une double liaison capable de réagir de la même façon qu'une autre qui ne serait pas comprise dans un système aromatique. Le mécanisme de type Heck a été proposé de fait pour la réaction d'arylation directe pour ces similarités. L'insertion de l'alcène s'effectue donc par une *syn*-addition afin de donner l'espèce carbométallée, l'intermédiaire *syn*-palladiumaryle. La différence avec le mécanisme de Heck¹² s'effectue à ce moment, puisqu'aucun proton n'est présent en *syn* pour l'élimination du palladium et la restauration de l'aromaticité et que la rotation s'avère impossible du fait du cycle fermé. Grigg a supposé une isomérisation par stéréopermutation du palladium sur le cycle aromatique, afin que celui-ci se retrouve en *syn* d'un proton et que

¹² R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707.

l'élimination soit possible (Schéma 12).¹³ Fu a, lui, présenté une *anti*- β -élimination grâce à la base présente dans le milieu.¹⁴

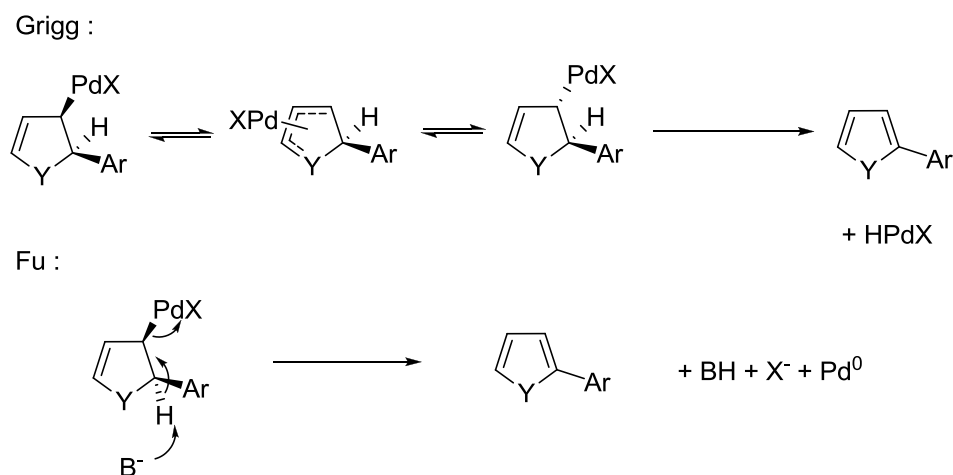


Schéma 12

Ce mécanisme n'avait reçu que peu d'attention de la part de la communauté scientifique, mais semble retrouver un certain crédit depuis la publication d'un article traitant d'un ligand pauvre en électrons.¹⁵ Fu a tenté d'expliquer l'arylation en C3 de manière sélective, bien que la position C2 soit libre, en regardant les différences apportées par le ligand pour le mécanisme de S_EAr , de Heck ou CMD. Il conclut que le mécanisme de Heck est cinétiquement favorisé et que des liaisons hydrogènes entre le ligand et la base permettent de stabiliser l'état de transition.

Mécanisme de type S_EAr

C'est le premier mécanisme à avoir été proposé. La première étape du cycle catalytique étant l'addition oxydante, le palladium se retrouve plus électrophile ce qui est propice à une attaque nucléophile par un hétéroaromatique enrichi en électrons. La différence de régiosélectivité peut s'expliquer par les différentes formes mésomères probables pour l'arylation sur chaque position (Schéma 13).

¹³ R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4003.

¹⁴ S.-Y. Tang, Q.-X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866.

¹⁵ K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946.

Plausible lors de l'utilisation d'hétéroaromatiques riches en électrons, il est malgré tout peu probable en cas d'utilisation d'hétéroaromatiques déficitaires en électrons

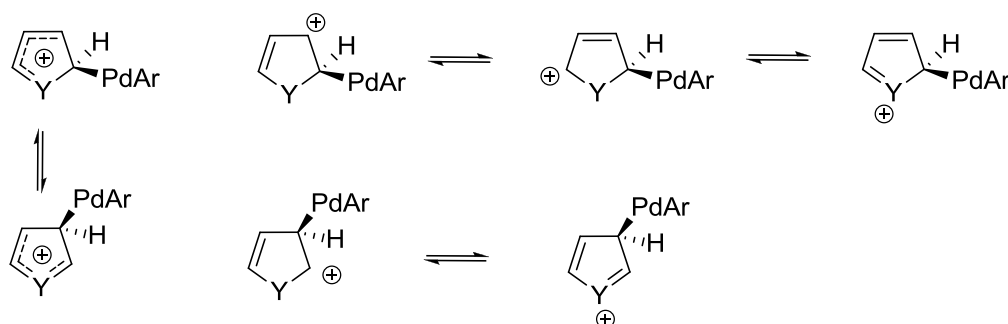


Schéma 13

Sames et son équipe présentaient en 2005 un article montrant que le KIE (Kinetic isotope effect ou effet isotopique) lors d'une substitution avec un deutérium en position C2 ou C3 était de 1,2 et 1,6 respectivement, démontrant l'importance du carbone 3, même en cas d'arylation en position 2.¹⁶

L'effet isotopique est un indice représentant le ratio des constantes de vitesse de réaction pour une réaction donnée lorsqu'un des atomes d'un réactif est remplacé par un isotope. Dans notre cas, l'hydrogène en C2 ou C3 de l'hétéroaromatique a été remplacé par un deutérium. Si cet atome est inclus dans le mécanisme de la réaction, le KIE sera alors différente de 1 et sa valeur dépendra de la nature de la réaction et de l'importance du changement apporté pour la réaction par le changement isotopique.

$$KIE = \frac{k(H)}{k(D)}$$

Malgré cela, des études ultérieures de Fagnou¹⁷ et Zhu¹⁸ ont démontré que des hétéroaromatiques comportant un groupement chlore ou fluor étaient plus réactifs,

¹⁶ B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.

¹⁷ B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047.

¹⁸ P. Li, Z. Chai, G. Zhao, S. Z. Zhu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1673.

or ils appauvrissent l'hétéroaromatique qui les portent en électrons, mettant à mal l'hypothèse de S_EAr .

Mécanisme de CMD

Le mécanisme CMD est celui qui est perçu le plus souvent comme plausible et, au cours de ces dernières années,¹⁹ a été le mécanisme le plus souvent conforté par des preuves matérielles. Macgregor et son équipe ont été les premiers à évoquer et présenter une étude théorique de ce mécanisme.²⁰ Fagnou et son groupe ont par la suite œuvré activement pour ce mécanisme. Ils ont démontré, grâce à des calculs théoriques, que les énergies d'activation des différents protons par ce mécanisme variaient, mais que les énergies les plus basses étaient retrouvées sur les positions les plus réactives lors des tests catalytiques (Schéma 14).²¹ Le groupe de Marsais et de Hoarau s'est lui aussi penché sur les énergies d'activation des liaisons C-H des hétéroaromatiques.²² Le schéma 14 représente les énergies d'activation des liaisons C-H (ΔG^\ddagger , kcal.mol⁻¹) de plusieurs hétéroaromatiques différents en prenant comme hypothèse un mécanisme de CMD et mettant en jeu un ligand acétate. Les énergies les plus basses obtenues se retrouvent sur les liaisons C-H les plus réactives. Ces résultats recourent parfaitement la sélectivité naturelle observée lors des tests catalytiques.

¹⁹ D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1118.

²⁰ D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13754.

²¹ S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848.

²² L. Théveau, C. Verrier, P. Lassalas, T. Martin, G. Dupas, O. Querolle, L. Van Hijfte, F. Marsais, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14450.

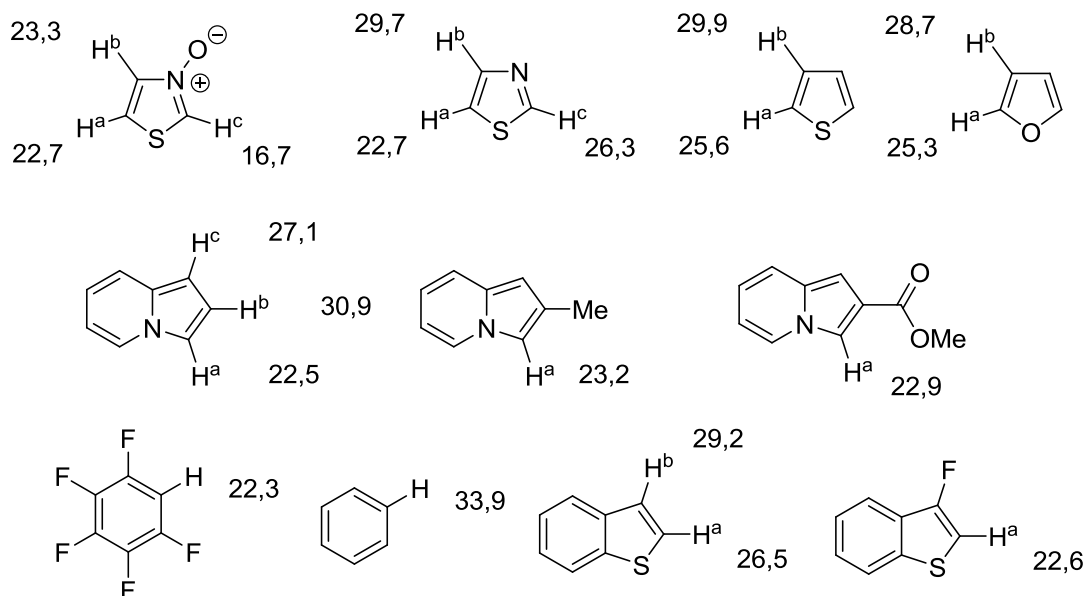


Schéma 14

Maseras et Echavarren ont imaginé trois possibilités pour l'abstraction du proton : intramoléculaire, intermoléculaire, et non assisté par la base (Schéma 15).²³ Si le chemin intramoléculaire semble intéressant pour des réactions avec des ligands monodentes, une étude pour l'arylation directe intramoléculaire aryl-aryl permet de montrer qu'en présence de ligand bidenté le chemin d'abstraction intermoléculaire était plus probable et expliquait mieux les résultats expérimentaux obtenus.

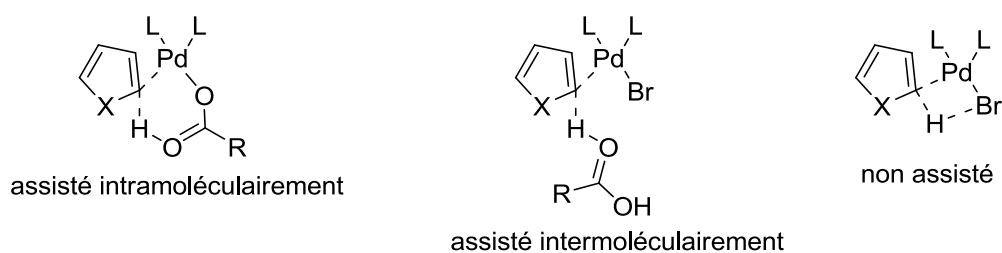


Schéma 15

Ce mécanisme permet aussi de prendre en compte les effets des groupements électrodonneurs et électroattracteurs portés par l'hétéroaromatique. En effet, l'énergie de distorsion de la liaison C-H (E_{Dist}) activée lors de la réaction est un

²³ D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880.

facteur particulièrement important et permet de prendre en compte l'acidité de ce proton.¹⁸ Les groupements électroattracteurs entraînent une diminution de E_{Dist} permettant une palladation plus facile. L'énergie d'interaction électronique (E_{Int}), quant à elle, reflète la force de liaison entre le carboxylate et l'hydrogène, mais aussi entre le palladium et le carbone de l'hétéroaromatique. Cette interaction permet donc de prendre en compte la stabilisation de l'espèce intermédiaire, stabilité qui est augmentée par les groupements électrodonneurs. Grâce au schéma 16, on peut néanmoins voir que l'énergie de distorsion est plus facilement modulée par les groupements portés par l'hétéroaromatique que l'énergie d'interaction électronique, les groupements attracteurs permettant donc de favoriser la réaction de manière plus importante.

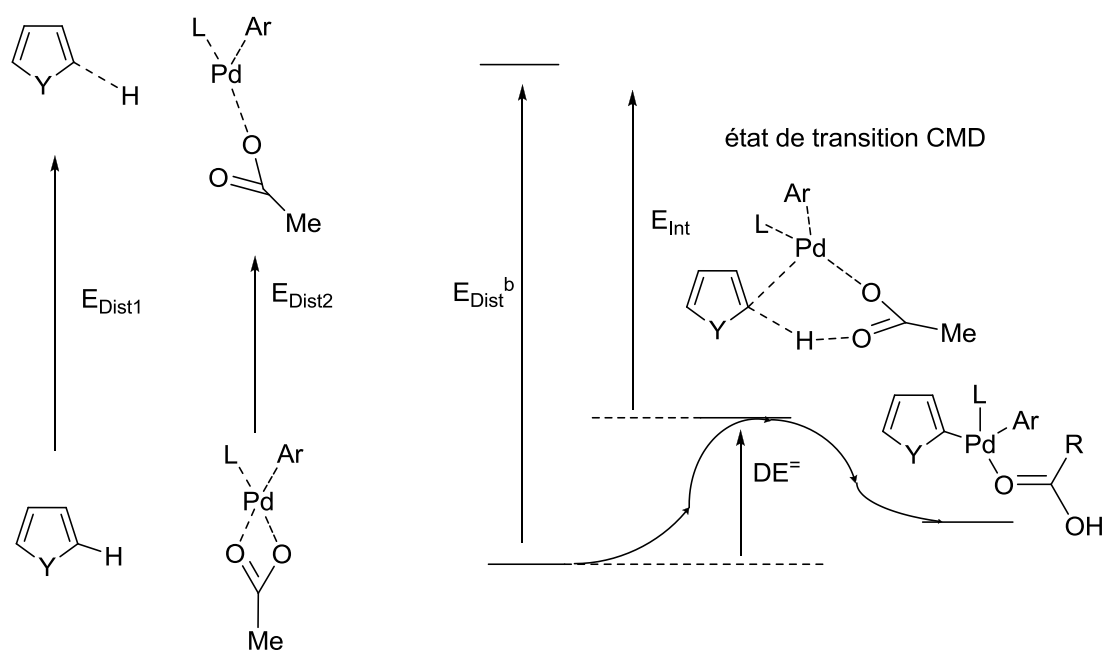
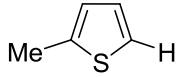
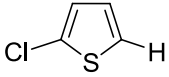


Schéma 16

Entrée	Hét.	Etat de transition CMD (kcal mol ⁻¹)					B_{Pd-C}	ΔE_{PA}
		E_{dist1}	E_{Dist2}	E_{int}	ΔE^\ddagger	ΔG^\ddagger		
1		40,7	17,8	-42,9	15,6	25,8	0,537	212,5
2		37,9	17,4	-41,0	14,3	24,4	0,499	205,2

Mécanisme de déprotonation directe

Le dernier mécanisme plausible est la déprotonation directe, proposé par Wilson et son équipe.²⁴ Il postule simplement une déprotonation directe de l'hétéroaromatique par la base et sa coordination au palladium. Ce mécanisme semble probable dans le cas des dihéteroaromatiques, tels les oxazoles et thiazoles dont le pK_a du proton en C2 est plus faible que celui d'un hétéroaromatique simple. De plus, une forme mésomère peut être créée par ouverture de cycle, venant stabiliser cette espèce ionique. Des tests de différentes bases ont été conduits avec un oxazole pour justifier ce mécanisme. On peut remarquer que lorsqu'une base forte est utilisée, l'arylation en position 2 est obtenue en quasi exclusivité. A l'opposé, l'arylation en position 5 est obtenue lors de l'utilisation d'une base faible, probablement via le mécanisme CMD (Schéma 17). Ce mécanisme semble malgré tout peu probable pour des hétéroaromatiques simples dont le pK_a est élevé et dans les conditions habituellement utilisées, à savoir avec des bases faibles.

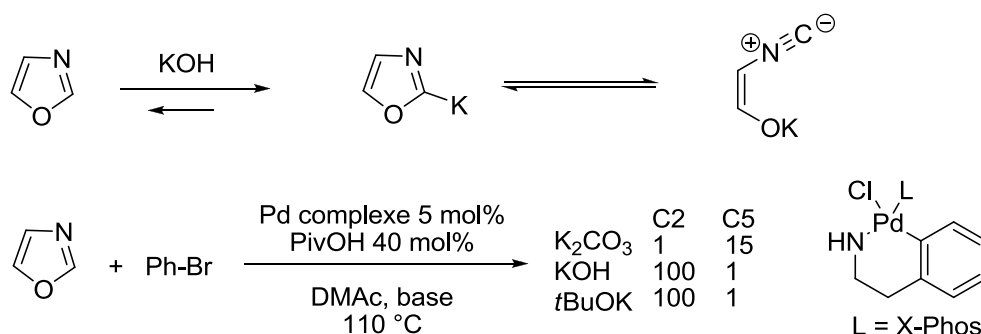


Schéma 17

3.3 Les différents métaux possibles pour la réaction d'arylation directe

Si les premiers essais d'arylation directe d'hétéroaromatiques ainsi que la grande majorité des études qui ont suivi ont été effectuées avec du palladium, d'autres métaux peuvent également être utilisés. Certains groupes ont développé des

²⁴ N. A. Strotman, H. R. Chobanian, Y. Guo, J. He, J. E. Wilson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3578.

méthodes mettant en jeu du ruthénium, du rhodium, du nickel ou du cuivre pour effectuer cette réaction.

Ruthénium

Le ruthénium a été utilisé dès 2001 pour des réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H. La stratégie principale utilisée avec ce métal est de faire réagir un aryle comprenant un groupement directeur afin d'avoir une activation C-H sélective. Oi et son équipe ont été les premiers à publier des résultats avec le ruthénium, utilisant comme groupement directeur une pyridine.²⁵ Cette stratégie rencontre une limitation majeure lors de la présence de deux sites d'arylation possible, la monoarylation sélective devenant alors très difficile à obtenir.

Néanmoins, cette spécificité a permis l'arylation directe d'hétéroaromatiques, non pas en se basant sur la meilleure réactivité de la position C2/C5 comme pour le palladium, mais grâce à des groupements directeurs. Comme exemple, Ackermann et ses collaborateurs ont publié un article en 2011 traitant de l'arylation directe d'indoles et de pyrroles possédant un groupement pyridyle comme groupement directeur (Schéma 18).²⁶ 2,5 mol% de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ ont été utilisées comme catalyseur, ainsi que l'utilisation d'une quantité catalytique de (1-Ad)CO₂H à hauteur de 30 mol%. Non seulement l'arylation a été régiospécifique en C2 de l'hétéroaromatique lors de l'utilisation d'un indole dont le groupement directeur est supporté par l'atome d'azote, mais elle l'a été également lors de l'utilisation de pyrroles ou de thiophènes comportant le groupement directeur en C3, alors même que deux sites d'arylation sont disponibles. Les produits de 2-arylation ont été les seuls à être obtenus lors de cette réaction et aucun produit de 4-arylation n'a été détecté. De plus, la réaction fonctionne avec des bromures ainsi que des chlorures d'aryle.

²⁵ S. Oi, S. Fukita, N. Hirata, N. Watanaki, S. Miyano, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2001**, *16*, 2579.

²⁶ L. Ackermann, A. V. Lygin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3332.

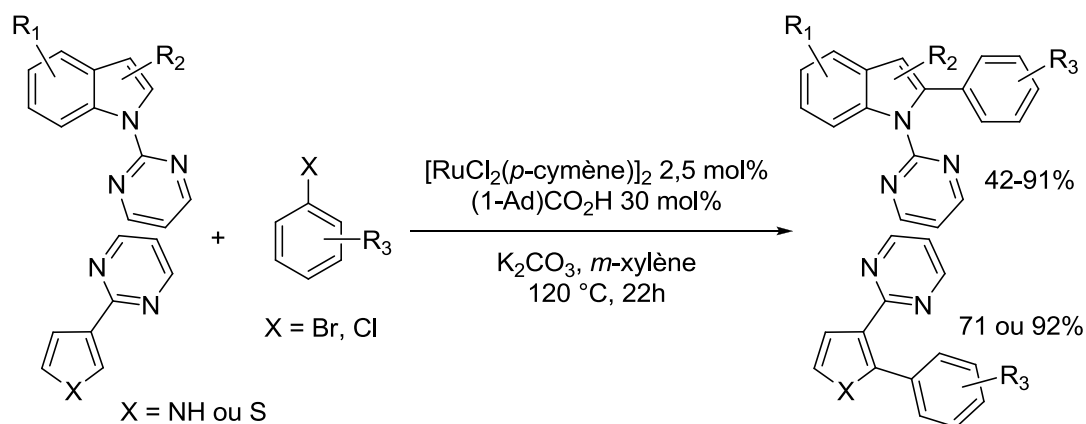


Schéma 18

Le ruthénium peut donc être utilisé pour la réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle mais nécessite un groupement directeur en *ortho*.

Rhodium

Sames et son équipe ont publié en 2005 un article sur l'arylation directe d'indoles par des iodures d'aryle grâce à l'utilisation d'un complexe de Rhodium associé à un ligand phosphine pauvre en électron, plutôt inhabituel pour ce genre de réaction.²⁷ La méthode de chauffage est traditionnelle, CsOPiv a été utilisé comme base dans le dioxane à 120 °C pendant 18-36h (Schéma 19). Ils ont obtenu de bons rendements.

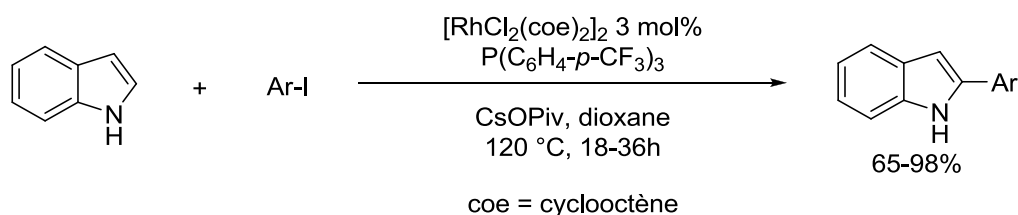


Schéma 19

Le groupe de Bergman et Ellman s'est ensuite particulièrement intéressé à la réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle en

²⁷ X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996.

présence du même catalyseur au rhodium. Ils ont présenté dans un premier article des résultats portant sur différents hétérocycles réagissant avec des iodures d'aryle.²⁸ Malgré l'utilisation de ce substrat généralement réactif, ils utilisèrent 5 mol% de catalyseur au rhodium associées à 40 mol% de ligand phosphine et 4 équivalent de base (Schéma 20).

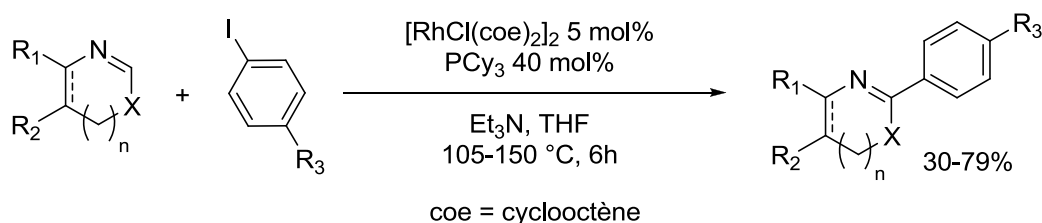


Schéma 20

Ce groupe a publié 5 ans plus tard un article décrivant cette fois la réaction entre des bromures d'aryle et des benzimidazoles.²⁹ Les conditions sont similaires au premier article, mais l'utilisation d'un ligand spécifique est alors requis, une phosphépine comportant un substituant *tertio*-butyle (Schéma 21). De plus, l'utilisation de micro-ondes semble aider le système, peut-être simplement en permettant au milieu réactionnel d'atteindre les 200 °C. Comme c'est souvent le cas avec les micro-ondes, les temps de réactions sont plutôt courts.

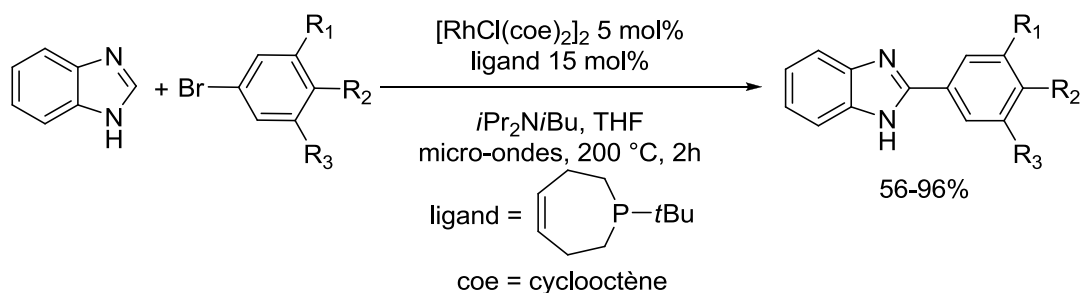


Schéma 21

²⁸ J. C. Lewis, S. H. Wiedemann, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, 6, 35.

²⁹ J. C. Lewis, A. M. Berman, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2493.

Un an plus tard, Itami et son équipe ont présenté un article décrivant un complexe de rhodium pauvre en électrons qui a permis l'arylation directe de thiophènes, furanes et pyrroles par des iodures d'aryle comportant des groupements donneurs en électrons.³⁰ Ils ont utilisé du Ag_2CO_3 comme base dans le *m*-xylène, ainsi que des micro-ondes pour chauffer le milieu réactionnel à 150-200 °C pendant 12h (Schéma 22).

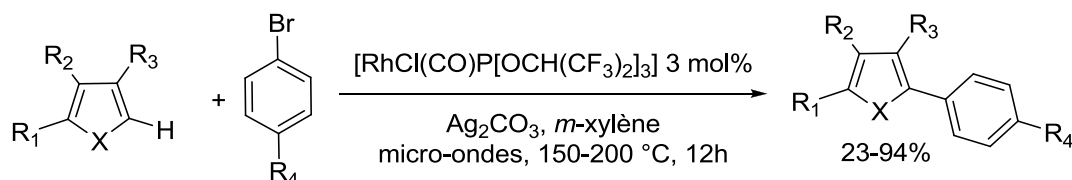


Schéma 22

Le rhodium est donc efficace pour ce type de couplage dans des temps de réaction souvent plus courts que ceux requis pour le palladium, mais il nécessite de grandes quantités de catalyseur et souvent l'utilisation de micro-ondes comme mode de chauffage.

Nickel

Le nickel est un métal de transition moins classique pour l'arylation directe. En effet, très peu d'exemples ont décrit des couplages avec ce métal. Malgré tout, le nickel est un métal plus abondant et moins cher que le rhodium, ruthénium ou même que le palladium. Il serait donc intéressant de développer des méthodes d'arylation directe avec ce métal.

En 2009, Itami et son équipe ont présenté des résultats sur l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle utilisant un catalyseur au nickel.³¹ Ils ont utilisé du simple nickel acétate comme catalyseur, associé à un ligand comme la bipyridine ou le dppf (bis-(diphénylphosphino)ferrocène) et une base forte,

³⁰ S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748.

³¹ J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733.

LiOtBu, dans le dioxane. La température de la réaction varie de 85 à 140 °C, en fonction de l'halogénure d'aryle utilisé. Les temps de réaction ont été plutôt longs, entre 36 et 40 heures (Schéma 23). On peut malgré tout remarquer l'utilisation de chlorures d'aryle, qui sont habituellement des réactifs nettement plus difficile à mettre en œuvre que les bromures ou iodures d'aryle.

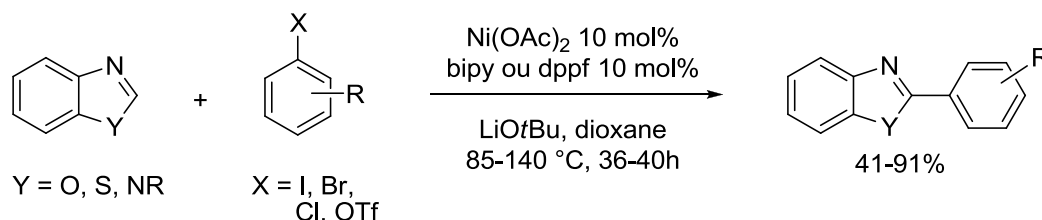


Schéma 23

Deux ans plus tard, ce même groupe a publié un article dans lequel les possibilités de la réaction sont grandement augmentées par l'extension des halogénures d'aryle et des hétéroaromatiques utilisables. Une deuxième méthode, utilisant Mg(OtBu)₂ comme base dans le DMF y est aussi décrite (Schéma 24).³²

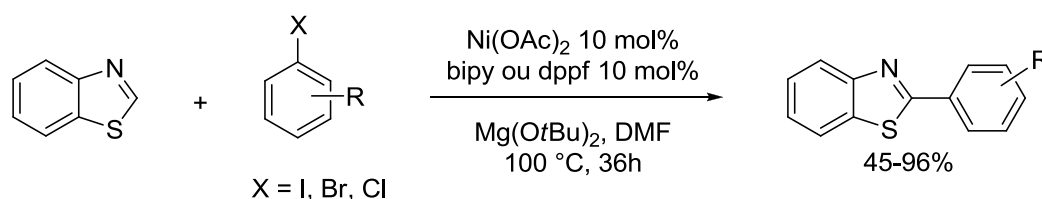


Schéma 24

Ils ont présenté enfin une possibilité de mécanisme de réaction suivant les trois mêmes étapes que celui au palladium : 1) addition oxydante sur du Ni⁰ de l'halogénure d'aryle, 2) coordination de l'hétéroaromatique au complexe de nickel, 3) élimination réductrice donnant le biaryle et régénérant le Ni⁰ (Schéma 25). Ils ont montré que la formation du Ni⁰ se faisait à partir de Ni(OAc)₂ sur lequel se coordine consécutivement deux hétéroaromatiques suivit par une élimination réductrice générant l'espèce active et formant un dihéteroaromatique. La base utilisée semble jouer un rôle crucial dans ces processus.

³² T. Yamamoto, K. Muto, M. Komiyama, J. Canivet, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10113.

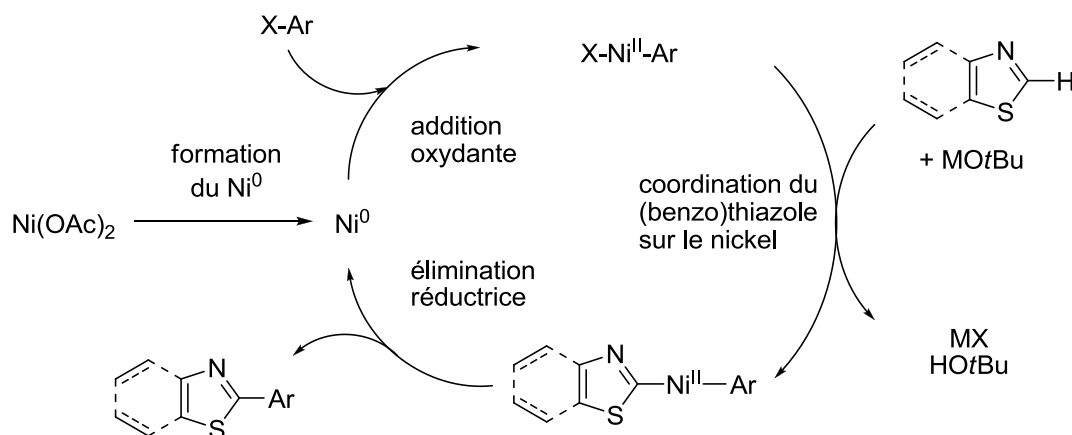


Schéma 25

Le nickel serait donc un métal de transition particulièrement intéressant pour cette réaction, même si pour l'instant les conditions utilisées sont loin d'être optimales et applicables à une échelle industrielle, particulièrement l'utilisation de 10 mol% de catalyseur et des temps de réaction allant jusqu'à 40h.

Cuivre

Encore moins cher et plus abondant que le nickel, le cuivre serait aussi une alternative aux métaux traditionnellement utilisés pour l'arylation directe. Ce métal a attiré particulièrement l'attention depuis quelques années, puisque souvent associé comme additif de la réaction lorsque celle-ci utilise un catalyseur au palladium. Il a donc été naturellement testé seul, pour donner parfois des résultats intéressants.

En 2008, Miura et son équipe ont présenté une méthode partant de conditions utilisées précédemment avec du palladium, mais en retirant celui-ci du système.³³ Ils ont observé que le benzoxazole ou le benzimidazole ont réagi avec des iodures d'aryle avec de bons rendements, utilisant CuI associé à PPh_3 comme catalyseur (Schéma 26). Les quantités de cuivre ont varié entre 0,1 et 1 équivalent, alors que la

³³ T. Yoshizumi, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49, 1598.

quantité de ligand est restée fixe à 0,2 équivalent. La réaction a été effectuée dans le DMF avec différentes bases, à 160 °C pendant 8h.

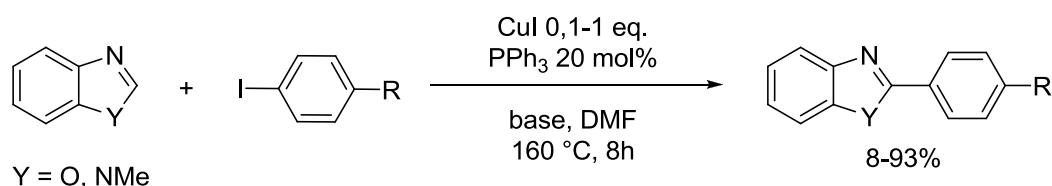


Schéma 26

Ce même groupe a publié un an plus tard un article présentant l'arylation directe d'oxazoles.³⁴ Ils ont utilisé les mêmes conditions de réaction, la base étant cette fois-ci Na_2CO_3 et le temps de réaction de 2h (Schéma 27). Ce temps de réaction particulièrement court est impressionnant, même si l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de cuivre restreint grandement le potentiel en synthèse dans l'industrie de la réaction. Ils ont présenté aussi quelques résultats obtenus avec des iodures d'aryle possédant deux benzènes reliés par une triple liaison. Cette dernière n'est pas affectée par la réaction et les produits obtenus présentent des propriétés d'absorption UV-Vis et de fluorescence intéressantes.

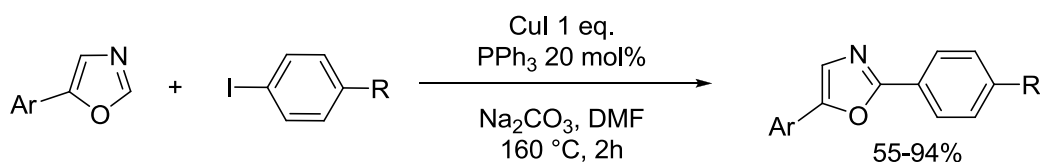


Schéma 27

Enfin en 2011, les équipes de Jiang et Wang ont présenté l'arylation directe d'imidazo[2,1-b]thiazoles par des iodures d'aryle.³⁵ Ils utilisèrent 20 mol% de CuCl sans ligand, $t\text{BuOLi}$ comme base, dans le DMAc à 140 °C pendant 18h (Schéma 28). Ils ont obtenu de très bons rendements avec des iodures d'aryle comportant des groupements attracteurs ou donneurs en électrons.

³⁴ T. Yoshizumi, T. Satoh, K. Hirano, D. Matsuo, A. Orita, J. Otera, M. Miura, *Tetrahedron. Lett.* **2009**, *50*, 3273.

³⁵ G. Huang, H. Sun, X. Qiu, C. Jin, C. Lin, Y. Shen, J. Jiang, L. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5224.

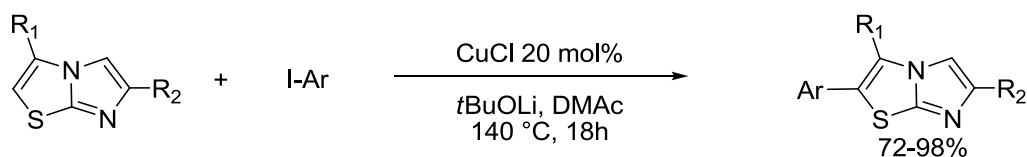


Schéma 28

Ils présentent aussi une étude sur le mécanisme de la réaction. Contrairement au mécanisme supposé avec le palladium, la première étape du cycle catalytique serait l'attaque nucléophile de l'hétéroaromatique sur le cuivre, entraînant sa déprotonation, suivie par l'addition oxydante de l'iodure d'aryle et l'élimination réductrice du produit final (Schéma 29).

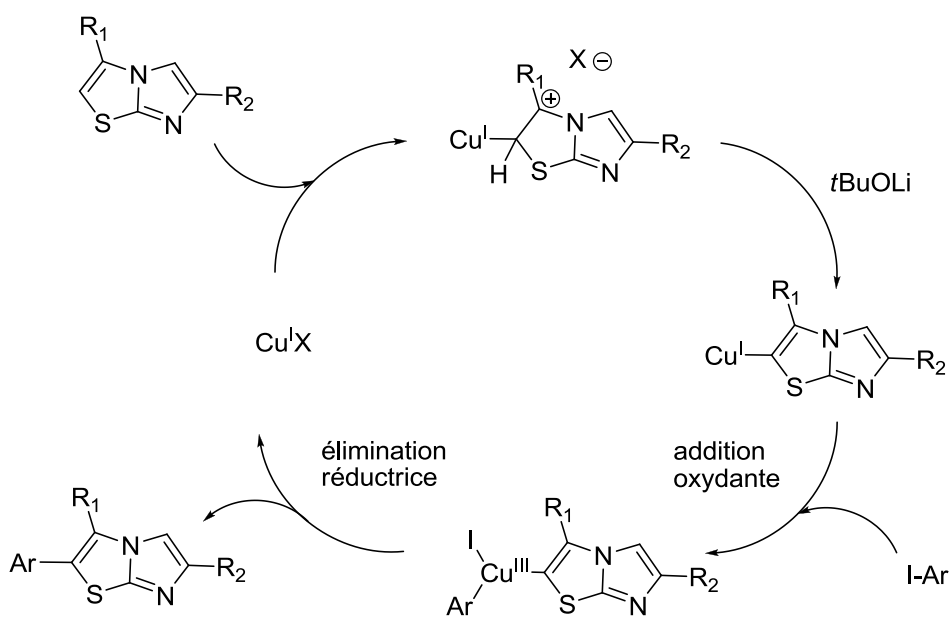


Schéma 29

On voit donc que des systèmes prometteurs sont présentés dans ces articles. Malheureusement, l'utilisation de très grandes quantités de cuivre est l'une des principales limitations de la réaction. De plus, seul des hétéroaromatiques comportant plusieurs hétéroéléments ont réagi jusqu'à présent, alors même qu'ils sont connus pour être particulièrement réactifs.

De nombreux métaux de transition peuvent être utilisés pour cette réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures ou pseudohalogénures d'aryle. Néanmoins, la grande majorité des études utilisent le palladium, qui a donné les meilleurs résultats jusqu'à présent.

3.4. Utilisation d'halogénures d'aryle

Les halogénures d'aryle sont les substrats les plus utilisés pour la réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques. Leur réactivité est décroissante : des iodures d'aryle aux bromures d'aryle, aux chlorures d'aryle, qui sont les moins réactifs.

Iodures d'aryle

Il a déjà été démontré pour les réactions de couplage croisé que les iodures d'aryle étaient des substrats particulièrement réactifs. De même pour l'arylation directe d'hétéroaromatiques, ces halogénures d'aryle font preuve d'une grande réactivité et de nombreuses études ont montré qu'ils pouvaient réagir avec une gamme d'hétéroaromatiques particulièrement large. Les positions privilégiées sont les C2 et C5 des hétéroaromatiques.

Les recherches s'orientent désormais vers l'élaboration de systèmes sélectifs en cas de multiples sites d'arylation possibles. Par exemple, le groupe de Bellina et Rossi a présenté en 2005 un article dans lequel ils ont obtenu l'arylation directe sélective d'imidazoles en C5 ou C2, dépendant de la base et du ligand utilisé pour la réaction.³⁶ Néanmoins, les deux positions de l'imidazole sont connues pour avoir des réactivités différentes.

³⁶ F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3997.

Plus spectaculairement, en 2010, Itami et son équipe ont présenté l'arylation de thiophènes dont les positions C2 et C3 étaient libres.³⁷ Les résultats ont montré que grâce à un ligand particulièrement appauvri en électrons, l'arylation a lieu de manière régiosélective en position C4, alors même que cette position est habituellement moins réactive que les positions 2 ou 5 (Schéma 30). Ils ont supposé que grâce à ce ligand spécifique, un mécanisme de type Heck est favorisé, conduisant donc à l'arylation en position C4.

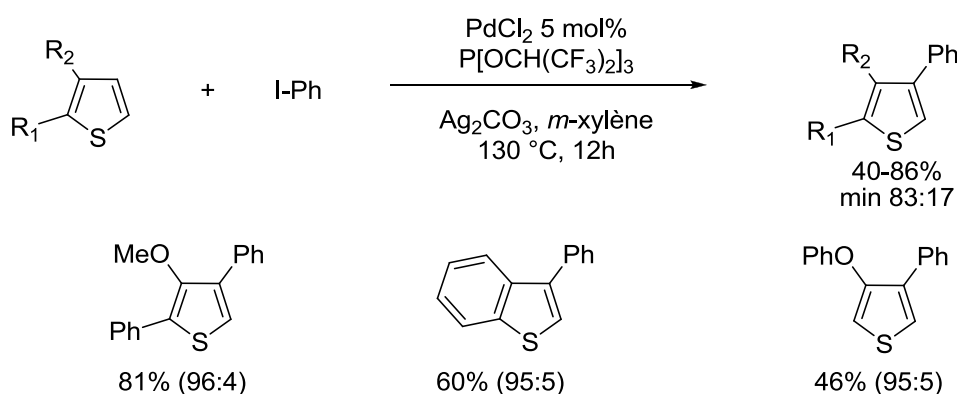


Schéma 30

Bromures d'aryle

Les bromures d'aryle sont les halogénures d'aryle les plus utilisés pour la réaction d'arylation directe et de nombreux articles ont décrit des recherches pour l'arylation sur les positions défavorables de l'hétéroaromatique. Les positions 2 et 5 étant favorisées, une des stratégies les plus utilisées a été de bloquer ces positions par des groupements chimiques, afin de pouvoir obtenir l'arylation sur les autres positions.

En 2008, l'équipe de Bellina et Rossi a décrit l'arylation d'indoles substitués en C2, afin d'obtenir l'arylation en C3.³⁸ Ils ont utilisé pour cela de 1 à 5 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ sans ligand et le BnBu_3NCl a été utilisé comme additif. En 2009, dans la même optique, Zhao et Zhu ont présenté l'arylation de furanes 2,3,5-substitués, ne laissant

³⁷ K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946.

³⁸ F. Bellina, F. Benelli, R. Rossi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5529.

plus que la position 4 accessible à l'arylation directe.³⁹ La position 3 du furane était substituée par un fluor, qui permet de favoriser la réaction, mais 10 mol% de catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ont été malgré tout utilisées et seuls des rendements moyens ont été obtenus.

En 2010, Fagnou et ses collaborateurs ont présenté un article sur l'utilisation du chlore comme groupement chimique bloquant les positions favorisées de l'hétéroaromatique et permettant d'aider la réaction (Schéma 31).⁴⁰ Ils ont montré que le chlore pouvait être facilement inséré sur les différentes positions de l'hétéroaromatiques et pouvait être retiré ou servir à une autre réaction de couplage par la suite. Il permettait de plus à certaines réactions de se faire, comme la réaction avec les imidazoles qui ne donnait aucun résultat en temps normal mais qui devenait réactif lorsqu'un ou plusieurs atomes de chlore se trouvaient sur l'hétéroaromatique.

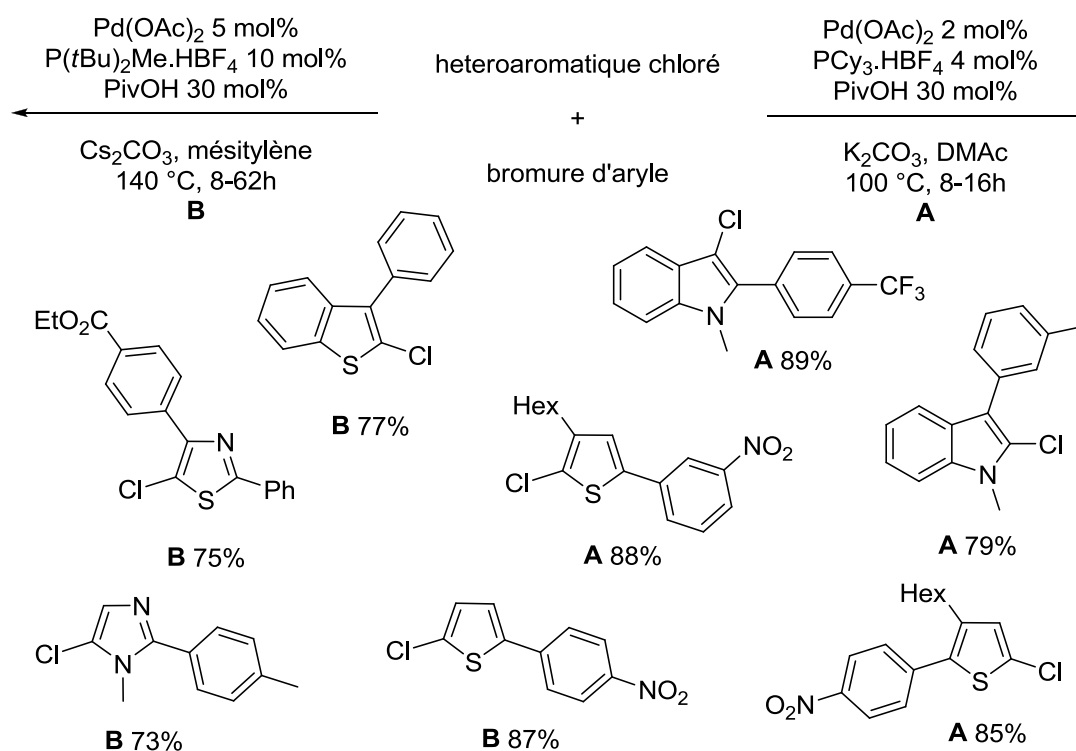


Schéma 31

³⁹ P. Li, Z. Chai, G. Zhao, S. Z. Zhu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1673.

⁴⁰ B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047.

Bloquer les positions 2 et 5 permet donc de pouvoir aryle les positions 3 et 4. Mais certaines méthodes ont vu le jour afin d'aryler spécifiquement une ou l'autre des positions possibles.

Le groupe de Doucet a publié en 2008 et 2009 trois articles décrivant l'arylation spécifique en C4 alors que les positions C3 et C4 étaient libres.⁴¹ Afin d'induire une régiosélectivité, des groupements attracteurs étaient positionnés en C2 de l'hétéroaromatique (Schéma 32). On peut remarquer la faible quantité de catalyseur utilisé, 0,5 à 1 mol%, et une méthode sans ligand qui ont conduit à de bons résultats.

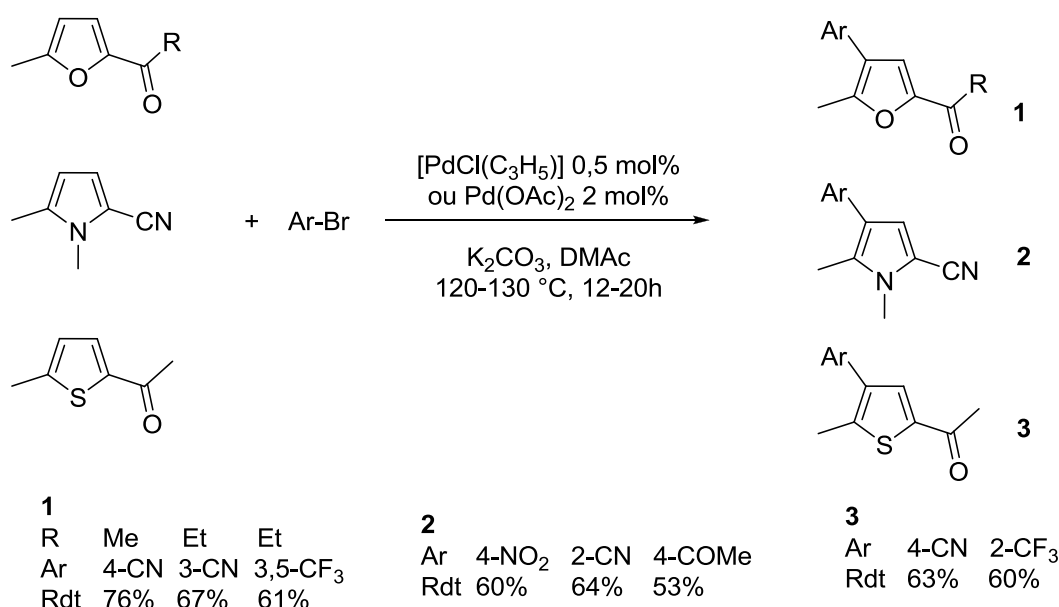


Schéma 32

Miura et son équipe ont présenté en 2002 une polyarylation directe, la première s'effectuant en position 5 du thiophène, la deuxième se faisant sélectivement en position 3, grâce au groupement directeur amide situé en position 2 (Schéma 33).⁴² Ils ont de plus montré que ce groupement pouvait lui aussi réagir et permettre à la réaction de s'effectuer en position 2 mais une importante quantité de catalyseur a été utilisée (10 mol%).

⁴¹ (a) Y. Fall, H. Doucet, M. Santelli, *ChemSusChem* **2009**, 2, 153 ; (b) J. J. Dong, J. Roger, H. Doucet, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2778 ; (c) A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2183.

⁴² T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5286.

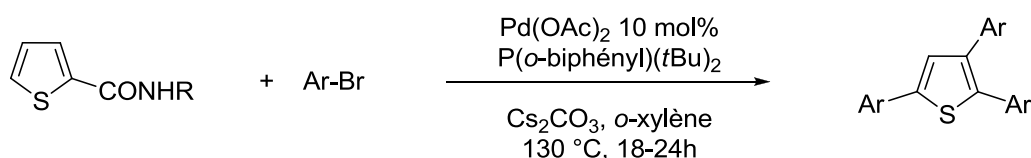


Schéma 33

D'autres possibilités, concernant le contrôle de la régiosélectivité ont été décrites récemment et, parfois, la position 3 de l'hétéroaromatique peut être favorisée comparativement à la position 4, mais aussi à la position 5. Il faut pour cela un groupement directeur en position 2.

De tels groupements directeurs peuvent être des amides, comme Doucet et son équipe l'ont démontré dans un article en 2012.⁴³ La réaction a été effectuée sur des furanes et des thiophènes et une charge en catalyseur de seulement 0,5 mol% a été utilisée (Schéma 34). Ils ont démontré qu'un amide primaire était nécessaire à la réaction et que l'arylation se faisait de nouveau en C5 lorsqu'un amide secondaire était utilisé.

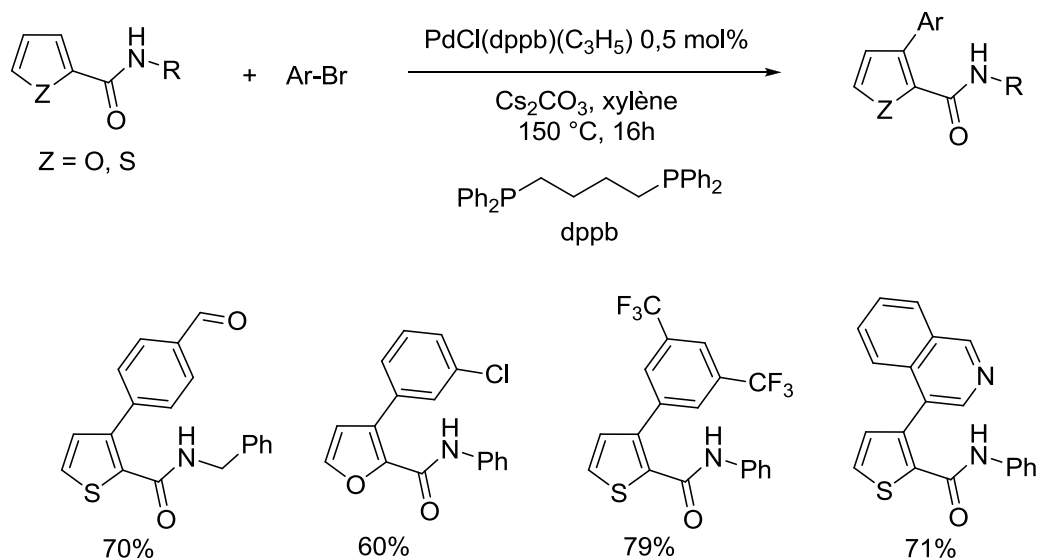


Schéma 34

⁴³ K. Si Larbi, H. Y. Fu, N. Laidouï, K. Beydoun, A. Miloudi, D. El Abed, S. Djabbar, H. Doucet, *ChemCatChem* **2012**, asap.

Enfin, des groupes se sont intéressés au contrôle de la régiosélectivité entre les positions C2 et C5. La technique utilisée a été de substituer l'hétéroaromatique en position 3 par un groupement directeur ou encombrant, afin de favoriser ou défavoriser la position 2 au détriment ou en faveur de la position 5.

Dès 2003, Sharp et ses collaborateurs ont présenté une telle possibilité avec des furanes substitués en position 3 par des esters.⁴⁴ Ils ont démontré que les conditions de réaction comme le solvant, la base, et le catalyseur utilisés étaient cruciaux pour la sélectivité (Schéma 35). En fonction de ceux-ci, l'arylation se faisait soit en C2, soit en C5. Malgré tout, si des rendements plutôt bons ont pu être obtenus avec l'arylation en position 2, l'arylation en C5 n'a été obtenue qu'avec des rendements moyens à faibles.

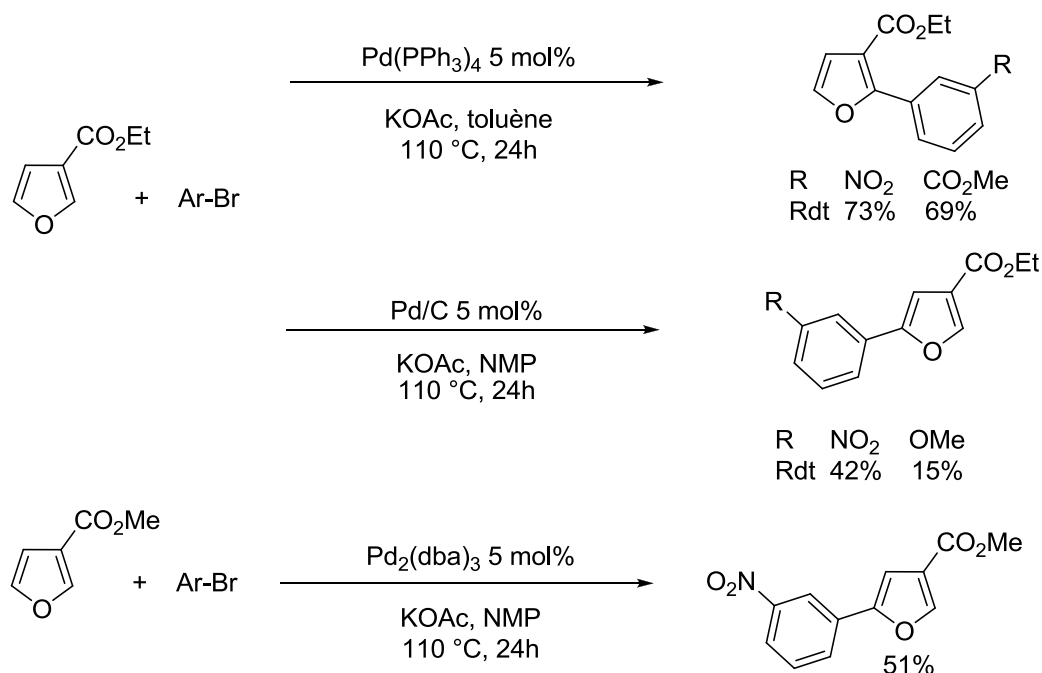
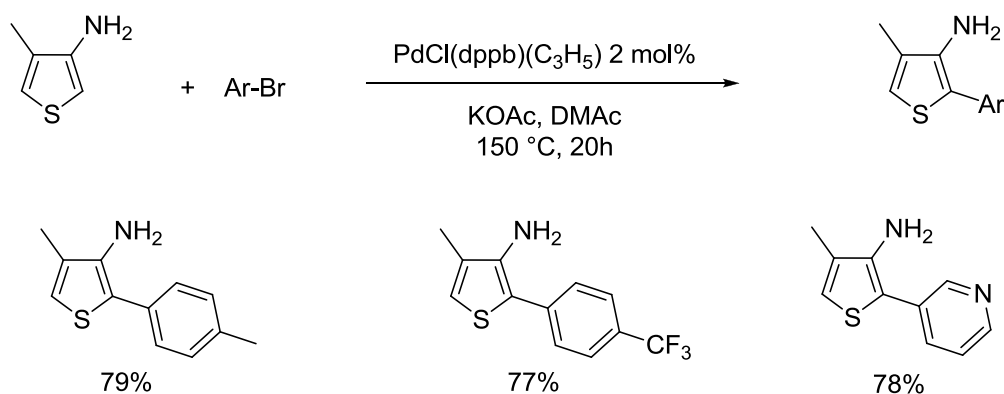


Schéma 35

En 2010, Doucet et son équipe ont publié un article sur l'arylation de thiophènes comportant un groupement amine en position 3 dans lequel ils ont démontré que

⁴⁴ B. Glover, K. A. Harvey, B. Liu, M. J. Sharp, M. F. Tymoschenko, *Org. Lett.* **2003**, 5, 301.

l'arylation avait lieu sélectivement en position 2, lorsque les positions C2 et C5 étaient libres, en utilisant pour cela 2 mol% de PdCl(dppb)(C₃H₅) (Schéma 36).⁴⁵



En 2010 et 2011, Doucet et son équipe ont publié deux articles décrivant l'arylation régiosélective en C2 ou C5, en fonction d'un groupement chimique en position C3.⁴⁶ Un vaste choix de groupement chimique sur cette position a été testé, permettant à la réaction de se faire de manière plutôt sélective en C2 ou C5 (Schéma 37). L'exemple le plus marquant étant l'arylation du thiophène comportant un aldéhyde, conduisant à l'arylation sélective en C2, alors qu'un groupement diéthyl acétale en position 3 conduit majoritairement au composé arylé en C5, la fonction acétale étant transformée en aldéhyde lors du traitement de la réaction. Il y a donc possibilité d'obtenir le thiophène arylé en position C2 ou C5. Malgré tout, les rendements sont restés moyens et la réaction n'aboutit pas exclusivement au produit d'arylation en 2 ou 5, l'autre régioisomère étant obtenu dans des proportions variables.

⁴⁵ F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar, H. Doucet, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4320.

⁴⁶ (a) J. J. Dong, D. Roy, R. J. Roy, M. Ionita, H. Doucet, *J. Synth. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3530 ; (b) J. J. Dong, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 611.

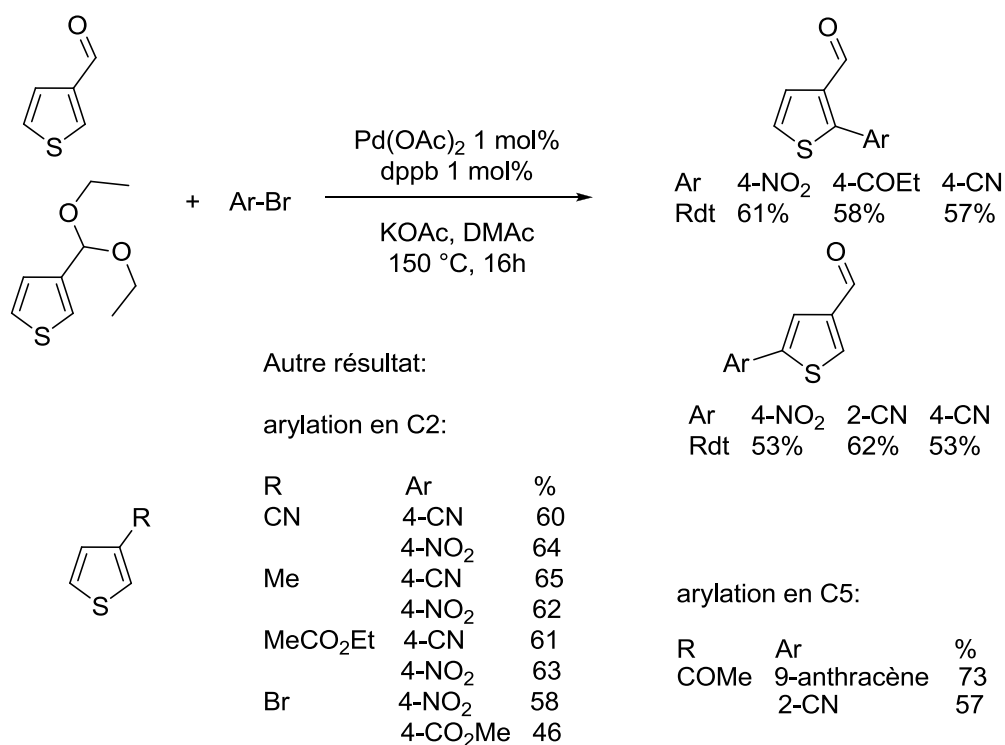


Schéma 37

Pour finir, un article de Miura qui a été publié en 2011 décrit l'arylation régiosélective en C2 d'un thiophène libre en C2 et C5, mais comportant un groupement $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ en position 3.⁴⁷ Ils ont utilisé 4 mol% de Pd(OAc)_2 associées à 8 mol% d'un ligand riche en électrons et encombré (Schéma 38). Les rendements obtenus ont été très bons, que ce soit avec des bromures d'aryle riches comme pauvres en électrons. Certaines réactions ont même été effectuées à seulement 85 °C.

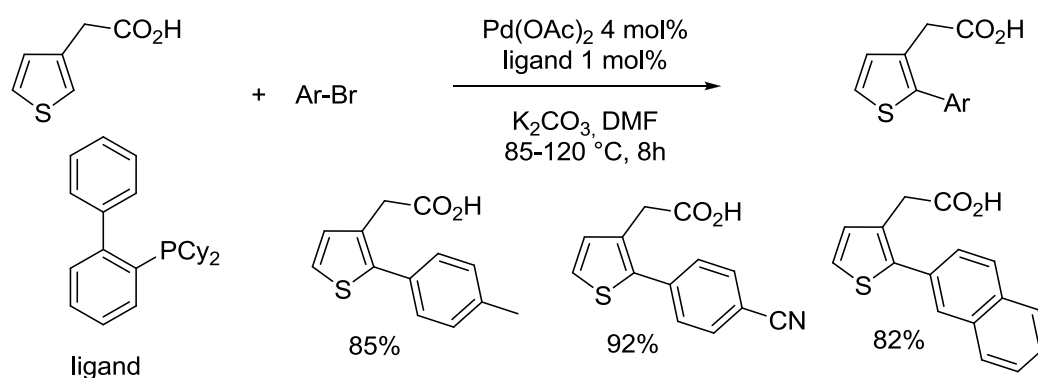


Schéma 38

⁴⁷ D. Takeda, M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1015.

Les bromures d'aryle sont donc une classe de substrat particulièrement documentée, pour lesquels de nombreuses méthodologies existent, parmi lesquelles certaines s'avèrent favoriser l'arylation sélectivement sur un carbone de l'hétéroaromatique malgré plusieurs sites d'arylations disponibles. Néanmoins, on peut remarquer que la plupart des méthodes emploient des quantités de catalyseur importantes, de l'ordre de 3-5 mol%, parfois même jusqu'à 10 mol%. De plus, les régiosélectivités pourraient être améliorées.

Chlorures d'aryle

Le cas des chlorures d'aryle sera détaillé dans les chapitres suivants, mais il est intéressant de les évoquer rapidement dans l'optique de ce chapitre d'introduction bibliographique. En raison de leur faible réactivité dans les conditions de réactions déjà présentées pour les iodures et bromures d'aryle, peu d'exemples de réactions d'arylations directes d'hétéroaromatiques par des chlorures d'aryle ont été décrits jusqu'à présent. On peut remarquer malgré tout que la seconde publication qui fait mention d'arylation directe d'hétéroaromatique, présente une réaction en présence de chlorures d'hétéroaryle.

Certains articles traitent uniquement de l'arylation par des chlorures d'aryle. En plus du peu d'exemples rencontrés dans la littérature, toutes les méthodologies utilisées jusqu'à présent utilisent des quantités importantes de catalyseur (>1 mol%) et parfois des températures particulièrement importantes, de l'ordre de 200 °C, obtenues par micro-ondes.

L'arylation en position 2 de l'hétéroaromatique représente aussi la quasi-totalité des exemples publiés jusqu'à maintenant. Seules quelques réactions ont décrit la réaction en position C3 ou C4, toujours obtenues grâce à une substitution préalable des positions plus réactives C2 et C5.

Il reste donc énormément à faire dans le champ des chlorures d'aryle, que ce soit pour l'optimisation des conditions de réaction, l'élargissement du champ des

hétéroaromatiques et des chlorures d'aryle utilisables, ou la régiosélectivité de la réaction.

3.5. Utilisation de pseudohalogénures d'aryle

Si le cas des halogénures d'aryle, principalement les bromures d'aryle, est bien documenté, d'autres alternatives ont vu le jour mettant en jeu des pseudohalogénures d'aryle. Ils sont principalement trouvés sous la forme de groupements triflates, mésylates ou tosylates. Les triflates, par exemple, ont été décrits dès 2000 pour des réactions d'arylation directe par les groupes de Miura et de Shevlin.⁴⁸ Ces initiatives ont permis d'élargir le spectre des possibilités de la réaction.

Un autre pseudohalogénure à avoir été utilisé est le tosylate. Ackermann a décrit, en 2009, un exemple d'activation de tosylate pour l'arylation directe d'hétéroaromatiques utilisant 5 mol% de Pd(OAc)₂ associées à 10 mol% d'un ligand riche en électrons et encombré. Ils ont utilisé de plus un mélange de solvant DMF/tBuOH et ont obtenu de très bons rendements, principalement avec des aryles riches en électrons (Schéma 39).⁴⁹ Deux réactions ont été effectuées avec un mésylate, mais les rendements obtenus sont nettement moins bons.

⁴⁸ (a) Y. Kametani, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2655 ; (b) L. Wang, P. B. Shevlin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 285.

⁴⁹ L. Ackermann, A. Althammer, S. Fenner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201.

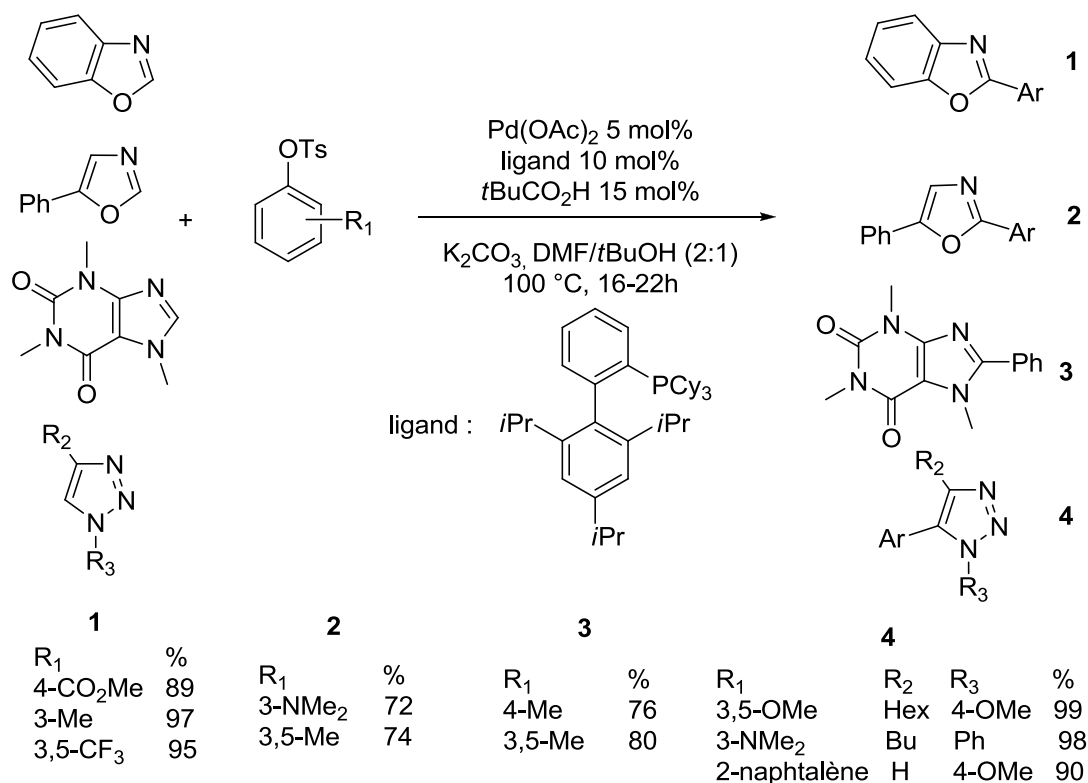


Schéma 39

Un an plus tard, le même groupe a présenté l'arylation directe du benzoxazole par des imidazosulfonates.⁵⁰ Ce groupement semble plus réactif que le tosylate puisqu'un ligand simple comme le dppb a suffi pour obtenir de très bons rendements, que ce soit avec des aryles riches ou pauvres en électrons (Schéma 40). Dans la même publication a été présentée la possibilité d'effectuer des alkénylations ou des benzylations, toujours avec ces groupements imidazosulfonates.

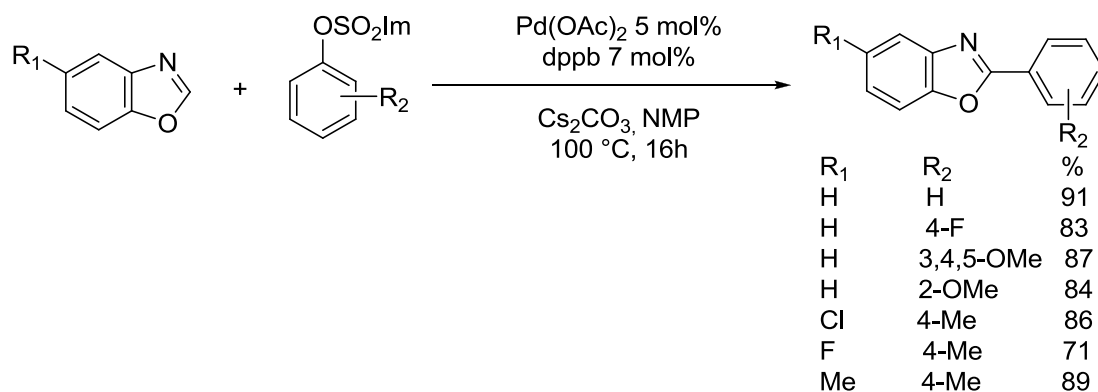


Schéma 40

⁵⁰ L. Ackermann, S. Barfüsser, J. Pospech, *Org. Lett.* **2010**, 12, 724.

L'utilisation de mésylates au lieu de tosylates ou d'imidazosulfonates serait plus intéressante du point de vue de son économie atomique. Kwong et son équipe ont présenté en 2011 des résultats décrivant une telle réaction en utilisant un ligand encombré et riche en électrons, ainsi qu'un mélange de solvants, permettant d'obtenir de très bons rendements avec divers aryles riches en électrons (Schéma 41).⁵¹

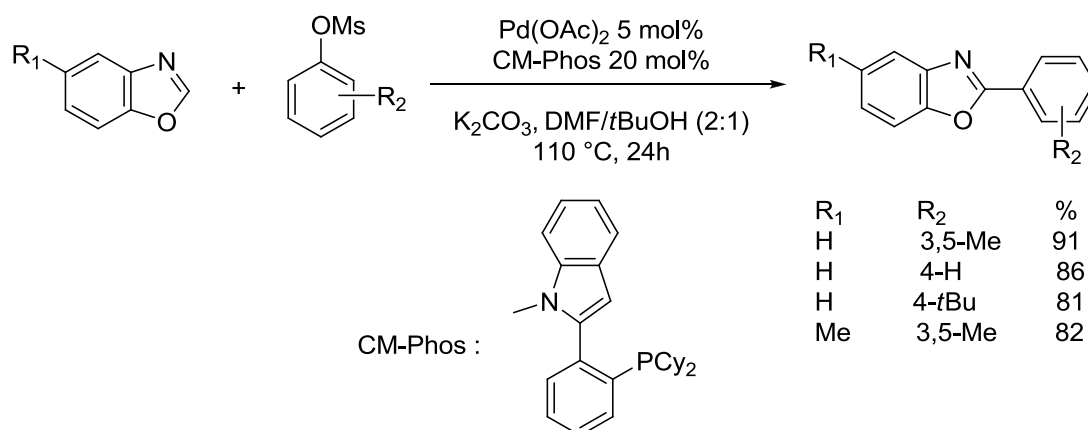


Schéma 41

En 2012, dans l'optique de diminuer la taille du pseudohalogénure d'aryle, Wang et son équipe ont publié un article décrivant l'arylation avec des sels de sodium sulfinate.⁵² Ce substrat semble encore plus réactif puisqu'aucun ligand n'a été utilisé pour la réaction, même si du Cu(OAc)₂ a été utilisé comme additif (Schéma 42). La réaction a été réalisée avec des nombreux hétéroaromatiques et a permis d'obtenir de très bons rendements, là encore principalement avec des aryles riches en électrons.

⁵¹ C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 761.

⁵² M. Wang, D. Li, W. Zhou, L. Wang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1926.

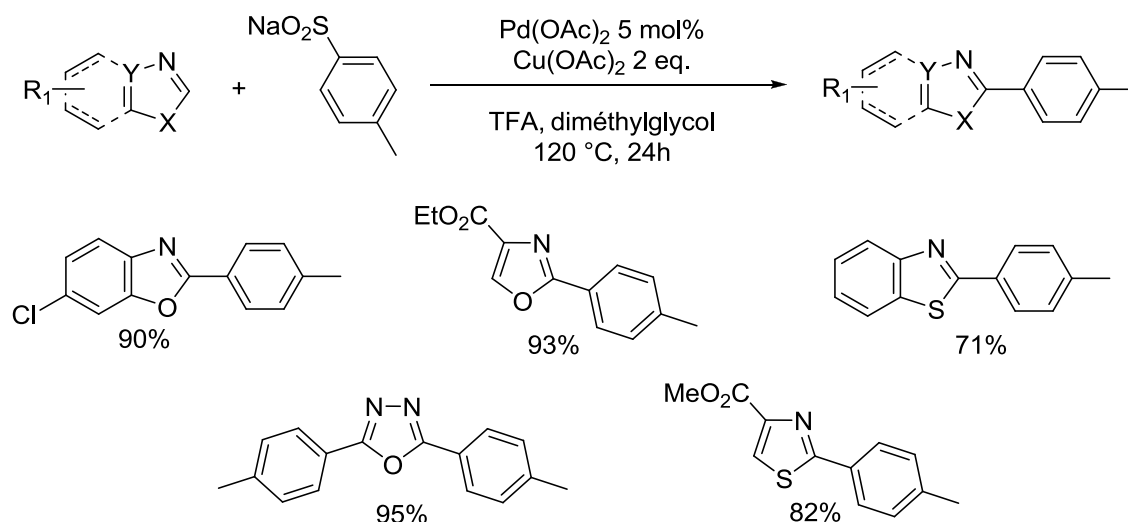


Schéma 42

En 2012, un second article a décrit des résultats avec des sels de sulfinate de sodium, publié par Deng et Luo et présentant l'arylation sur des indoles.⁵³ Les conditions utilisées sont proches de celles de Wang, mais avec un mélange de solvants dioxane/toluène (1:1) (Schéma 43). De très bons rendements ont été obtenus pour ces substrats.

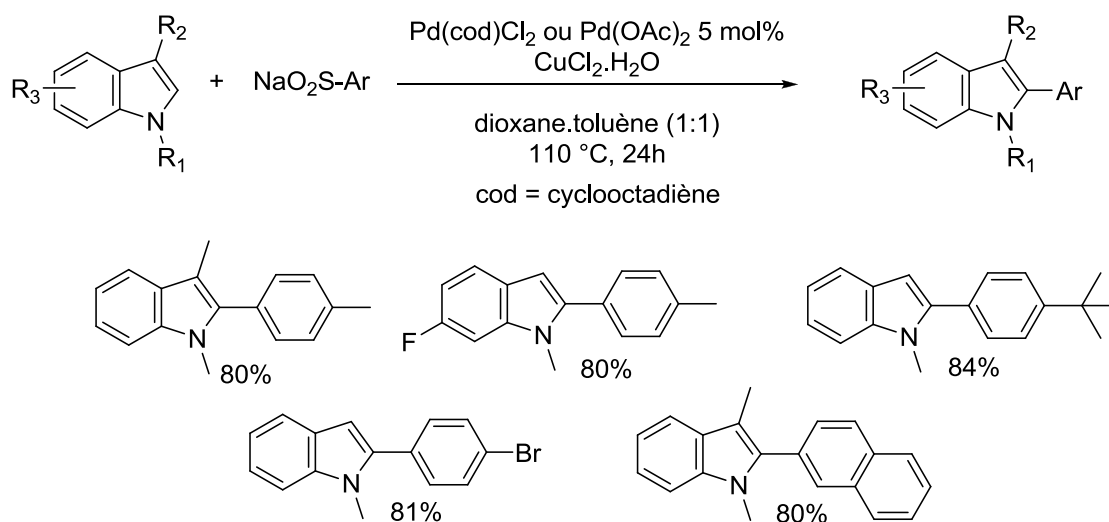


Schéma 43

⁵³ M. Wu, J. Luo, F. Xiao, S. Zhang, G.-J. Deng, H.-A. Luo, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 335.

Toujours en 2012, Su et ses collaborateurs ont publié l'utilisation d'acide carboxylique comme groupe réactif.⁵⁴ Ils ont utilisé pour cela du Pd(OAc)₂ associé à PCy₃, mais aussi du Ag₂CO₃ comme base (Schéma 44). Cette dernière est particulièrement importante puisque, d'après les auteurs, la décarboxylation a lieu sur l'atome d'argent avant d'être transmétallé sur le palladium. Les rendements obtenus sont très bons, mais un seul acide benzoïque a été utilisé dans cet article et seul des thiophènes et quatre furanes ont été couplés.

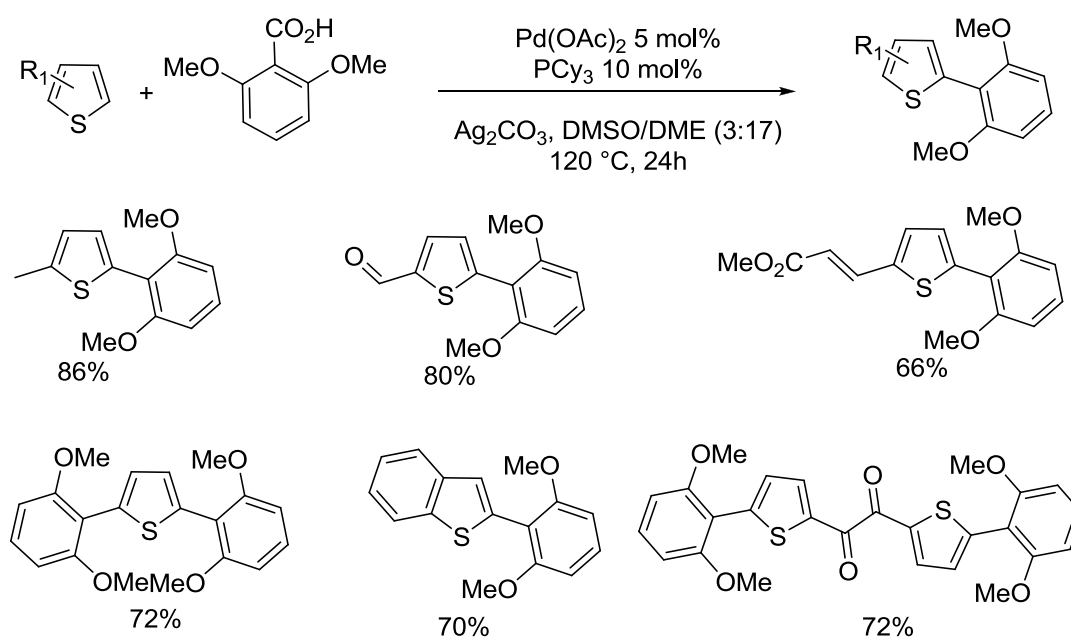


Schéma 44

Enfin, Itami et son équipe ont présenté une autre possibilité : les acides boroniques.⁵⁵ Déjà utilisés dans le couplage croisé de Suzuki, ils sont cette fois-ci utilisés en lieu et place d'un halogène (Schéma 45). Il est alors nécessaire d'utiliser un oxydant (ici le TEMPO) afin de régénérer un palladium (II) à partir du palladium (0) obtenu en fin de cycle, puisque l'acide boronique procède à une transmétallation et non par une addition oxydante. Le plus remarquable avec ce substrat est sa régiosélectivité en position C3, même en absence de groupement directeur en position 2 ou 4 de l'hétéroaromatique. L'hypothèse d'Itami pour cette sélectivité

⁵⁴ P. Hu, M. Zhang, X. Jie, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 227.

⁵⁵ S. Kirchberg, S. Tani, K. Ueda, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1.

particulière serait dû à l'attaque nucléophile de l'hétéroaromatique sur le palladium, suivit par une migration d'aryle, plus rapide qu'une déprotonation. Les rendements montrent une réactivité croissante pour des aryles pauvres, neutres ou riches en électrons. Des thiophènes ainsi que des thiazoles ont été arylés. Il faut toutefois remarquer que l'espèce borée étant le principal défaut de la réaction de Suzuki, les mêmes problèmes réapparaissent dans cette réaction d'activation C-H par l'utilisation de substrats borés au lieu d'halogénures d'aryle. Ce couplage reste malgré tout intéressant de par sa sélectivité unique.

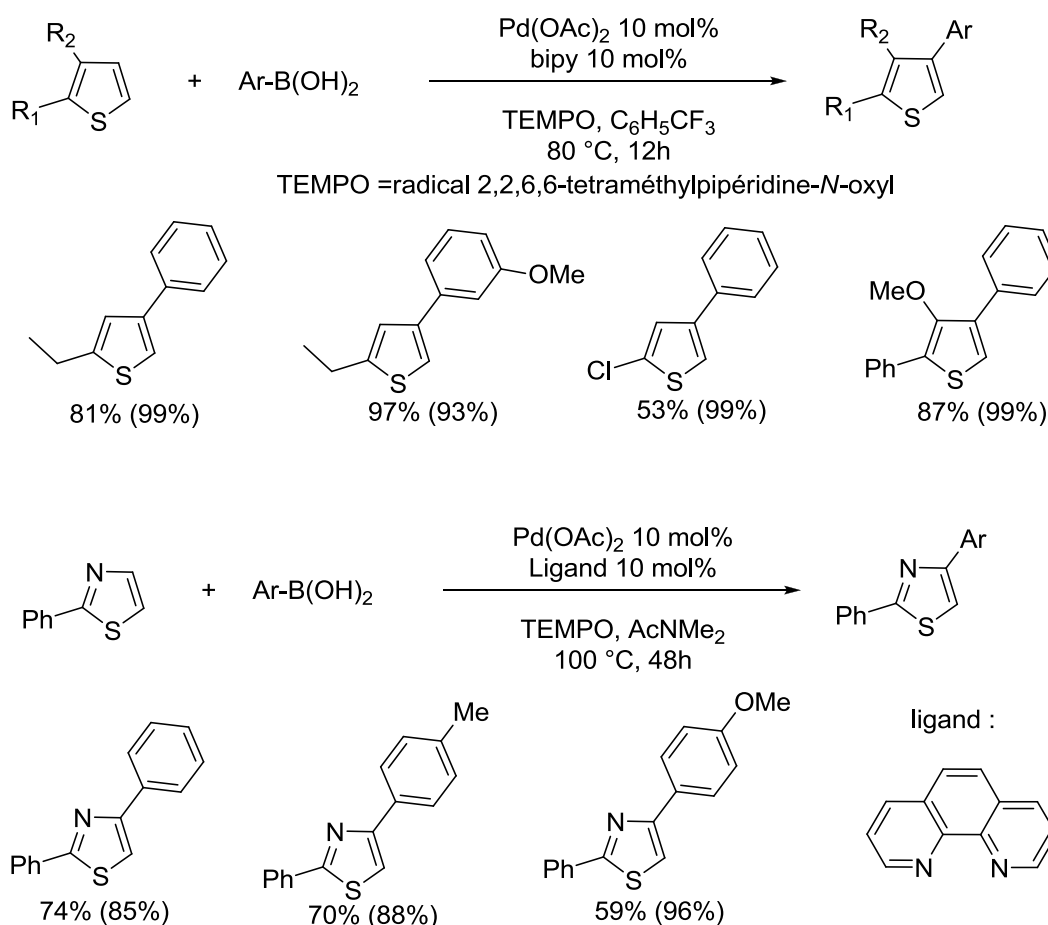


Schéma 45

Ainsi, de nombreuses possibilités existent pour la réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques avec des pseudohalogénures d'aryle. Ces substrats n'en sont certainement qu'à leur début.

4. Vers des processus plus durables

Les douze principes de la chimie verte prônent l'utilisation de la catalyse comme méthode privilégiée de synthèse, puisqu'elle est censée permettre des réactions optimisées, l'utilisation de peu ou pas d'additifs et la formation de moins de produits secondaires que dans des réactions organiques traditionnelles.

Malgré cela, on peut remarquer que dans les études menées jusqu'à présent, l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures ou pseudohalogénures d'aryle souffre encore de nombreux désavantages avant de pouvoir être considérée comme une réaction verte et durable.

4.1. Quantité de palladium

Premièrement, la plupart des articles présentés utilisent des quantités très importantes de palladium, de l'ordre de 1 à 5 mol%. Or ce métal est assez toxique et est retrouvé comme déchet à la fin de la réaction. Il faudra donc le traiter et le recycler, particulièrement en cas d'application de cette réaction dans le domaine des médicaments, les normes pour les traces de métal présent dans ceux-ci étant particulièrement drastiques. L'équipe de Doucet est la seule à avoir optimisé des conditions de réaction employant des quantités de palladium extrêmement basses, de l'ordre de 0,1 mol% ou inférieures.⁵⁶ Ils ont pu démontrer que cette faible quantité de catalyseur n'était pas un obstacle et que la réaction était possible avec de nombreux substrats. Ils ont mis au point non seulement des conditions à faible charge en palladium, mais aussi sans ligand. Cette méthodologie est

⁵⁶ (a) H. Y. Fu, L. Chen, H. Doucet, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4473 ; (b) J. Roger, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4412 ; (c) M. Ionita, J. Roger, H. Doucet, *ChemSusChem* **2010**, *3*, 367 ; (d) J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 696 ; (e) J. J. Dong, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 611 ; (f) J. Roger, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1977 ; (g) J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1179 (h) J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *Green Chem.* **2009**, *11*, 425 (i) J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1179 ; (k) F. Požgan, J. Roger, H. Doucet, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 404 ; (l) A. Battace, M. Lemhadri, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Organometallics* **2007**, *26*, 472.

particulièrement attractive pour l'industrie, toujours attentive aux potentielles baisses de coûts de réactions.

4.2. Température de réaction

Deuxièmement, la température utilisée est souvent très élevée, allant de 100 à 160 °C en chauffage traditionnel, parfois 200 °C en mode micro-ondes. Ces températures nécessitent une énergie conséquente, qu'il faudrait réduire afin de faire des économies d'énergies mais aussi de diminuer les risques pour le personnel travaillant sur les lieux de la réaction. L'optimum serait d'avoir une réaction à température ambiante, ce qui permettrait de simplifier grandement les installations d'une potentielle application industrielle. La plupart des méthodologies décrites avec des conditions de chauffage inférieures à 100 °C le sont avec des iodures d'aryle, les plus réactifs des substrats.

Lautens a publié en 2008 une cyclisation de pyrroles sur un aromatique mettant en jeu une arylation directe avec des iodures d'aryle.⁵⁷ Les réactions ont été agitées pendant 24h à 90 °C. Un additif peu courant, le norbornène, est additionné au milieu réactionnel. En 2007, 2008 et 2010, Greaney et son équipe ont présenté l'arylation en position 2 ou 5 d'oxazoles, d'indazoles ou de thiazoles par des iodures d'aryle,⁵⁸ en ne chauffant qu'à 50-60 °C pendant 16h et en effectuant la réaction sur l'eau. Une base peu courante, le Ag₂O, est nécessaire pour un rendement optimum. En 2006 déjà, Zhuravlev et ses collaborateurs ont présenté l'arylation directe d'oxazolo[4,5-*b*]pyridine par des iodures d'aryle avec une température de seulement 30 °C.⁵⁹ Ils ont utilisé l'acétone comme solvant, moins toxique que les solvants traditionnellement utilisés pour cette réaction, et permettant d'obtenir de bons

⁵⁷ C. Blaszykowski, E. Aktoudianakis, D. Alberico, C. Bressy, D. G. Hulcoop, F. Jafarpour, A. Joushaghani, B. Laleu, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1888.

⁵⁸ (a) S. A. Ohnmacht, A. J. Culshaw, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 224 ; (b) E. Ferrer-Flegeau, M. E. Popkin, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2717 ; (c) G. L. Turner, J. A. Morris, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7996.

⁵⁹ F. A. Zhuravlev, *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 2929.

rendements. Enfin, trois articles ont présenté des résultats à température ambiante (25 °C), publiés entre 2006 et 2008.

En 2006, Sanford a présenté l'arylation directe d'indoles et de quelques pyrroles par $\text{Ph}_2\text{I} \cdot \text{BF}_4$.⁶⁰ La réaction a été effectuée dans l'acide acétique à 25 °C pendant 15 à 24h (Schéma 46).

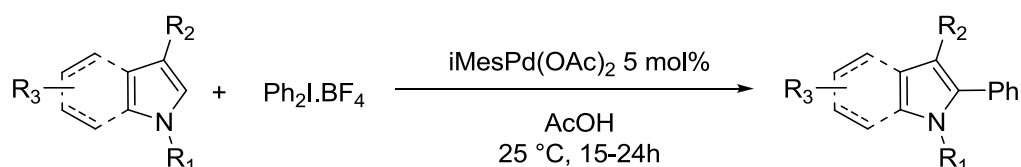


Schéma 46

En 2008, Larosa et ses collaborateurs ont présenté un article similaire, sur l'arylation d'indoles par des iodures d'aryle cette fois-ci.⁶¹ Ils ont utilisé une combinaison de Ag_2O et d'acide 4-nitrobenzoïque peu courante, dans le DMF pendant 15h (Schéma 47). Les rendements obtenus vont de 58 à 99%.

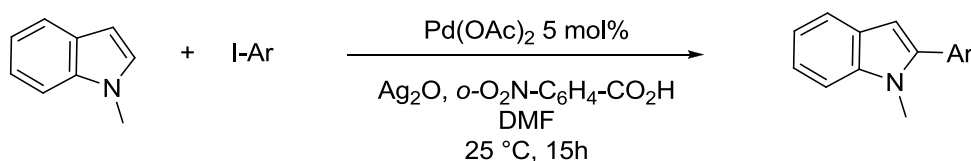


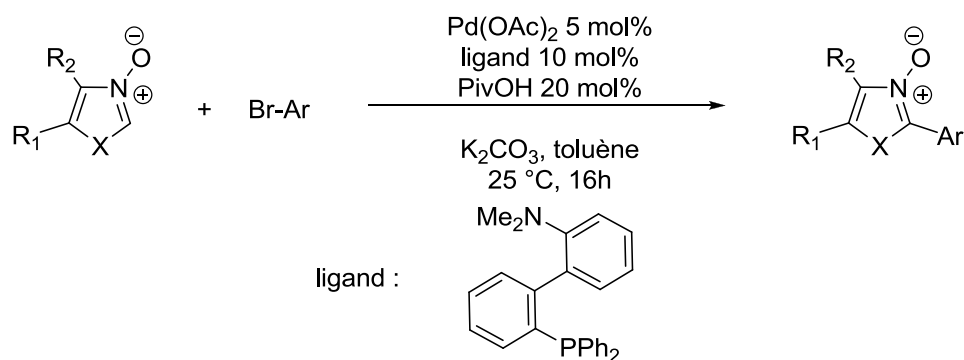
Schéma 47

Pour finir, toujours en 2008, Fagnou a décrit un système pour l'arylation directe de thiazoles et d'imidazoles N-oxides,⁶² réaction effectuée dans le toluène en présence d'une faible quantité de PivOH pendant 16h à température ambiante (Schéma 48). C'est le seul article traitant de l'utilisation de bromures d'aryle à aussi basse température.

⁶⁰ N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972.

⁶¹ N. Lebrasseur, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926.

⁶² L. C. Campeau, M. Bertrand-Laperle, J. P. Leclerc, E. Villemure, S. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276.

**Schéma 48**

4.3. Solvant de la réaction

Les solvants utilisés pour la réaction d'arylation directe sont en général à haut point d'ébullition comme la N-méthylpyrrolidinone (NMP), le diméthylformamide (DMF), le diméthylacétamide (DMAc) ou le toluène. Ces solvants sont très toxiques et présentent donc des risques pour les utilisateurs. Dans une optique d'amélioration des conditions de réactions, l'utilisation de solvants plus verts est fortement recommandée. Plusieurs possibilités ont été découvertes : l'utilisation des dialkylcarbonates, d'alcools ou bien du polyéthylèneglycol (PEG).

Dialkyl carbonates

Les dialkyle carbonates présentent de nombreux avantages comme solvants verts et la possibilité de modifier le groupement alkyl permet de faire varier les températures d'ébullition. Ils sont hautement biodégradables, du fait de leur fonction carbonate et peu toxiques. Comme ils contribuent peu à l'ozone troposphérique, ils ont été enlevés il y a peu de la liste des VOC (composés organiques volatiles) néfastes à la couche d'ozone. De plus, leur synthèse est souvent réalisée par catalyse et de nouvelles méthodes apparaissent qui utilisent du CO₂. Leur seule limitation est la possibilité de réaction à haute température avec des nucléophiles et ils ne peuvent donc pas être utilisés pour n'importe quelle réaction.

En 2009 puis en 2010, Doucet et son équipe ont publié deux articles décrivant des réactions d'arylation directe en utilisant trois dialkyl carbonates différents : le diméthyl carbonate, le diéthyl carbonate et le propylène carbonate.⁶³ La grande majorité des résultats obtenus utilisent le diéthyl carbonate. Ils ont démontré que la réaction était accessible à un vaste choix d'hétéroaromatiques : benzoxazole, oxazole, isoxazole, furane, thiophène, imidazole, pyrrole, thiazole et benzothiazole réagissant avec des aryles pauvres en électrons et comportant des groupements attracteurs en position *ortho*, *mé*ta ou *para* (Schéma 49). Des pyridines ont aussi réagi avec de bons rendements, mais les aryles riches en électrons se sont montrés moins réactifs. Il est important de noter que dans le cas des benzoxazoles, moins de produits de dégradation ont été observés que lors de l'utilisation de solvant traditionnel, tel le DMAc.

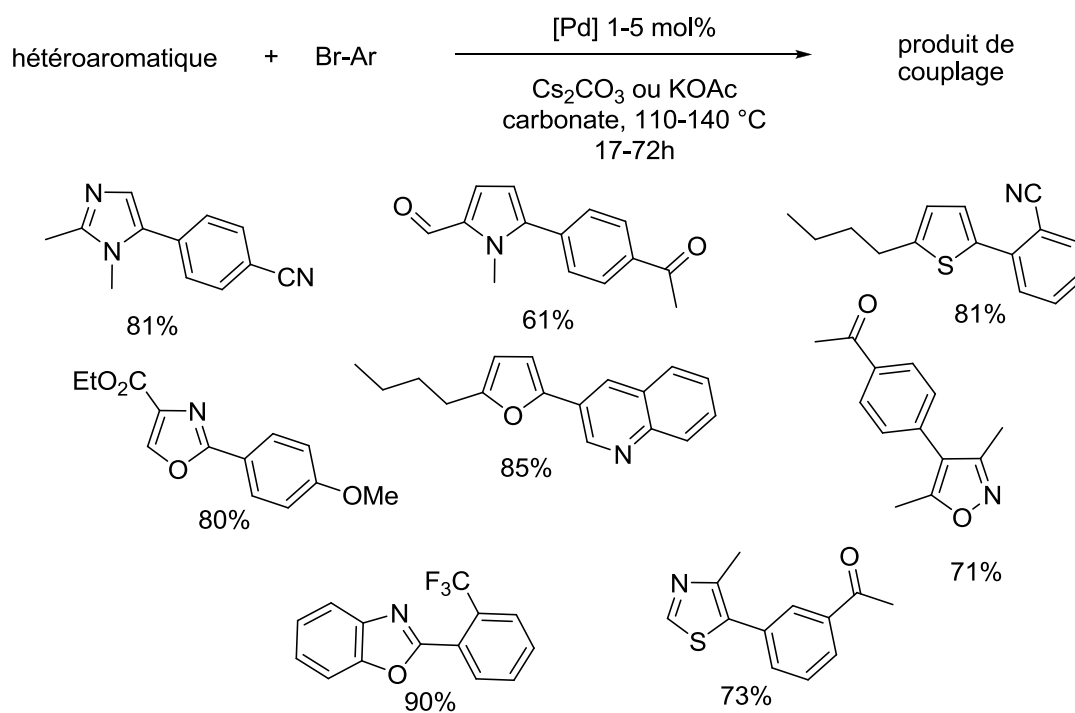


Schéma 49

⁶³ (a) J. J. Dong, J. Roger, C. Verrier, T. Martin, R. Le Goff, C. Hoarau, H. Doucet, *Green Chem.* **2010**, *12*, 2053 ; (b) J. Roger, C. Verrier, R. Le Goff, C. Hoarau, H. Doucet, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 951.

Ether et alcools

Les éthers ont en règle générale des pressions de vapeur trop basses pour être considérés comme vert. De plus la formation de peroxyde et la possibilité d'explosion sont un frein conséquent à leur utilisation. Malgré cela, certains éthers présentent des caractéristiques moins dangereuses, comme par exemple le cyclopentyl méthyl éther (CPME) qui produit nettement moins de peroxyde que le THF ou le diisopropyl éther. Par ailleurs, il est synthétisé à partir de l'addition de méthanol sur du cyclopentène, une réaction qui ne forme à priori aucuns déchets. Il est aussi relativement peu toxique, comparé au DMF, DMAc ou NMP employés habituellement pour les réactions d'arylation directe.

Doucet et son groupe ont présenté en 2011 un article sur l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des bromures d'aryle dans le CPME.⁶⁴ C'est la première mention de l'utilisation de ce solvant en arylation directe. De nombreux hétéroaromatiques différents ont ensuite été testés avec succès, mais la réaction se limite principalement aux aryles pauvres en électrons, les aryles riches en électrons étant peu réactifs dans ces conditions (Schéma 50).

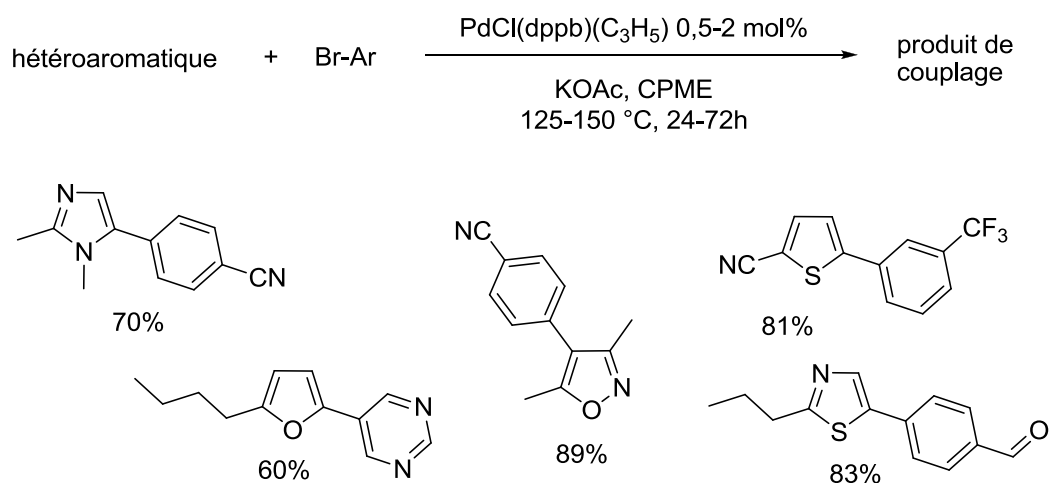


Schéma 50

⁶⁴ K. Beydoun, H. Doucet, *ChemSusChem* **2011**, 4, 526.

Les alcools seraient une autre voie intéressante de solvant vert, puisque produits naturellement dans la nature par fermentation, et pratiquement non toxiques, exception faite du méthanol. Ils ne sont pas considérés comme des polluants de l'air et sont naturellement biodégradables. Enfin, ils ne s'accumulent pas dans la chaîne alimentaire.

Pour la première fois en 2011, Doucet et ses collaborateurs ont proposé l'utilisation d'alcools comme solvants pour la réaction d'arylation directe.⁶⁵ La réaction a été effectuée dans du pentan-1-ol ou du 3-méthylbutan-1-ol avec des thiazoles (Schéma 51) et a donné de bons rendements avec des bromures d'aryles pauvres ou riches en électrons, même si ces derniers ont nettement moins bien réagi que les premiers. Des résultats similaires ont été obtenus avec des pyridines.

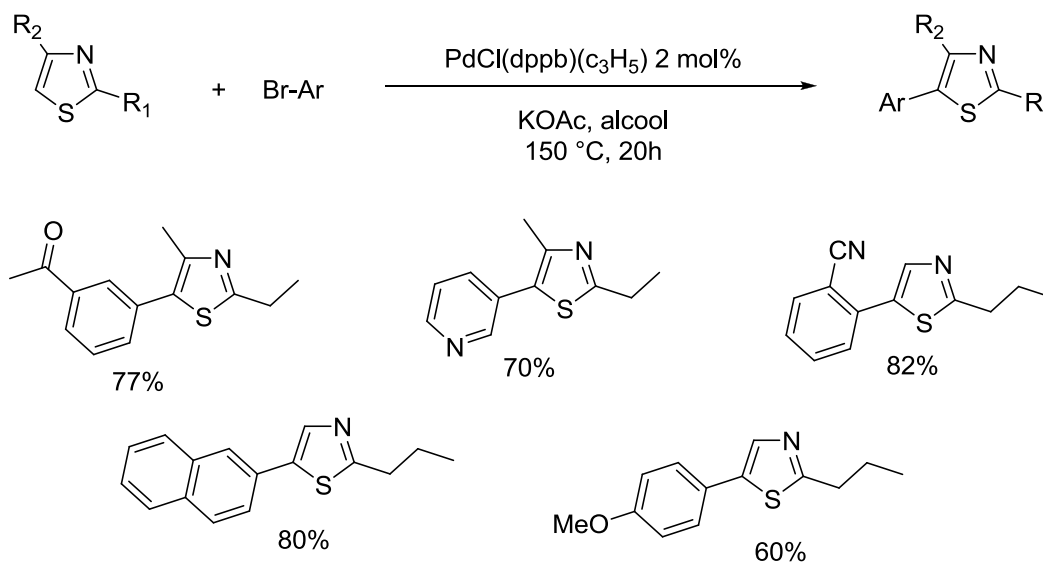


Schéma 51

Le polyéthylèneglycol

Le polyéthylèneglycol présente des propriétés intéressantes en tant que solvant vert, particulièrement en raison de sa non volatilité et de sa non toxicité, en plus d'être particulièrement bon marché. Ackermann et son équipe ont présenté en 2009

⁶⁵ S. Bensaïd, N. Laidaoui, D. E. Abed, S. Kacimi, H. Doucet, *Tetrahedron. Lett.* **2011**, 52, 1383.

un article sur son utilisation pour l'arylation directe de 1,2,3-triazoles par des bromures d'aryle.⁶⁶ Ils ont trouvé des conditions de réactions sans ligand mais avec une quantité catalytique d'acide et la possibilité de recycler le catalyseur, même si les rendements sont moins bons lors des cycles deux et trois, rend ce processus particulièrement intéressant (Schéma 52). C'est une preuve encourageante pour le recyclage du catalyseur, qui serait une avancée considérable pour cette réaction et un atout supplémentaire pour son utilisation industrielle.

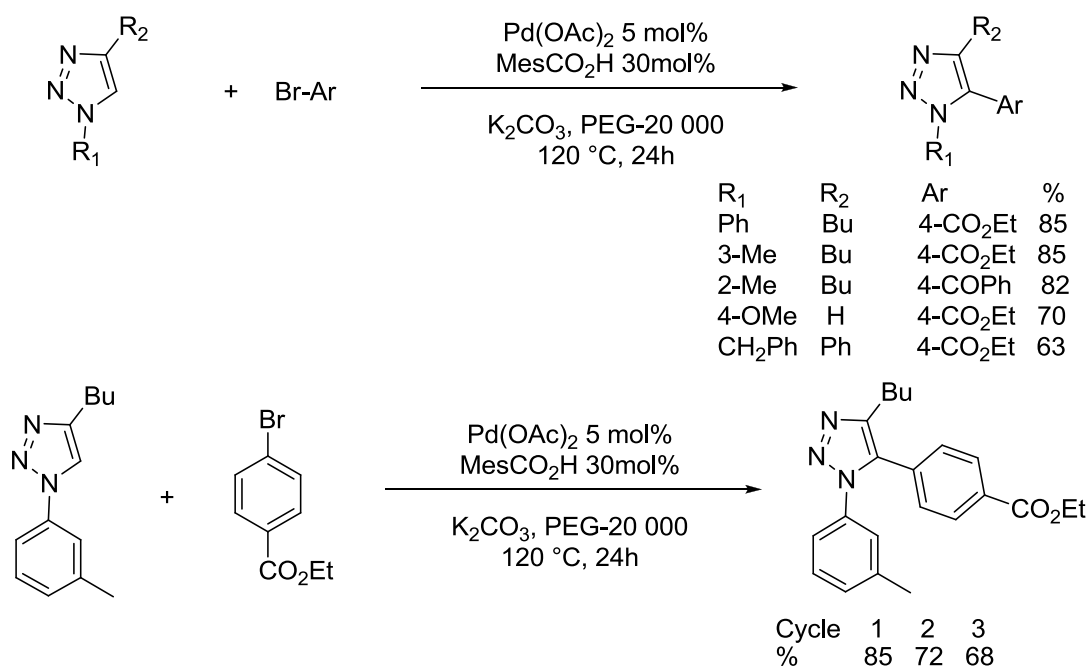


Schéma 52

5. Conclusion

L'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures ou pseudo halogénures d'aryle permet donc d'obtenir des composés biaryles de manière simple en une seule étape et en ne produisant que des sels d'halogénure et un acide comme sous-produit de la réaction. De nombreux métaux permettent d'effectuer cette réaction, mais le palladium donne les meilleurs résultats. Des stratégies de réactions

⁶⁶ L. Ackermann, R. Vicente, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4922.

permettent désormais d'obtenir l'arylation de manière régiosélective sur l'hétéroaromatique avec des halogénures ou pseudohalogénure d'aryle. Enfin, des tentatives ont été menées ces dernières années afin de trouver des conditions de réactions plus douces et durables en diminuant la quantité de catalyseur utilisé, en diminuant la température de réaction ou en utilisant des solvants moins toxique.

Chapitre II

Arylation Directe de composés hétéroaromatiques *ortho*-substitués par des bromures d'aryle fonctionnalisés avec une faible charge en catalyseur Palladium/Triphosphine

INTRODUCTION

Depuis plus de trente ans que la réaction d'arylation directe a été découverte, grâce aux travaux pionniers de Ohta et de son équipe,¹ de nombreuses études ont été menées afin d'élargir les possibilités de cette réaction,² tant du côté de l'hétéroaromatique utilisé que de l'halogénure d'aryle. Néanmoins, un type d'halogénure d'aryle s'est toujours montré peu réactif : les *ortho*-substitués. Du fait de l'encombrement stérique généré par la proximité d'un groupement chimique en position *ortho* de l'halogénure, la réactivité de ces substrats s'est toujours révélée être faible voir inexistante avec les systèmes catalytiques utilisés traditionnellement. On trouve donc peu d'exemples d'arylations directes par des halogénures d'aryle *ortho*-substitués et les halogénures d'aryle di-*ortho*-substitués restent des partenaires de couplage particulièrement peu communs. Pourtant, l'utilisation d'halogénures d'aryle substitués en *ortho*- pour cette réaction serait d'un grand intérêt pour la préparation de composés bioactifs, pour des matériaux moléculaires ou des ligands innovants. Un système catalytique permettant l'arylation directe d'halogénures d'aryle *ortho*- ou di-*ortho*-substitués permettrait donc d'élargir grandement le spectre des possibilités de cette réaction, ainsi que l'accès à des

¹ (a) A. Ohta, Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327 ; (b) A. Ohta, (the late) Yasuo Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1951.

² (a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174 ; (b) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200 ; (c) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173 ; (d) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, *2008*, 949 ; (e) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269 ; (f) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447 ; (g) J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20 ; (h) C. Fischmeister, H. Doucet, *Green Chem.* **2011**, *13*, 741.

composés biaryles jusque là inaccessibles, ouvrant la voie pour la synthèse de nouveaux composés utiles.

Dans ce chapitre, nous décrivons donc la mise en place d'un système catalytique au palladium pour l'arylation directe d'hétéroaromatiques variés et comportant divers groupements chimiques par des bromures d'aryle *ortho*- ou di-*ortho*-substitués.

1. Etude bibliographique

Jusqu'à maintenant, les articles sur l'arylation directe catalysée au palladium de composés hétéroaromatiques décrivent l'utilisation de nombreux halogénures d'aryle substitués en *méta*- ou *para*- mais peu d'exemples avec des halogénures d'aryle substitués en *ortho*-. De tels halogénures d'aryle stériquement encombrés ont déjà été utilisés avec succès par le groupe de Buchwald, d'Ackermann et de Santelli (Schéma 1, (a), (b), et (c) respectivement) pour la préparation de biaryles encombrés par la réaction de couplage croisé de Suzuki.³ On peut remarquer que pour ces réactions, des ligands sophistiqués ont été utilisés.

³ (a) M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6667 ; (b) J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162 ; (c) L. Ackermann, H. K. Potukuchi, A. Althammer, R. Born, P. Mayer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1004.

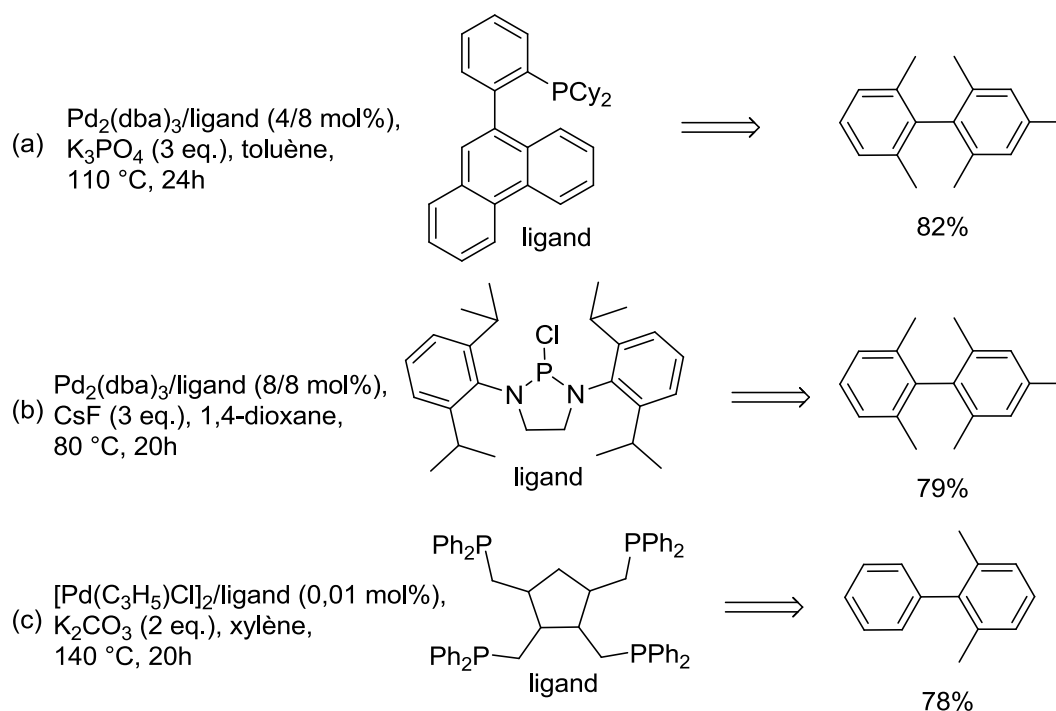


Schéma 1

A contrario, pour la réaction d'arylation directe catalysée au palladium par des bromures d'aryle *ortho*-substitués, la tolérance à de nombreux groupements fonctionnels doit être augmentée et de meilleurs rendements doivent être obtenus. Par exemple, deux publications ont décrit des résultats portants sur l'arylation directe de furanes par des dérivés d'halogénures d'aryle substitués en position *ortho*. McClure et son équipe ont fait réagir le furane-2-carboxaldéhyde avec le 2-iodotoluène pour obtenir le produit de couplage avec 68% de rendement (Schéma 2, (a)).⁴ En utilisant le 2-bromotoluène, Fagnou et son équipe ont pu réaliser la réaction avec le benzofurane et le méthyl 3-méthylfurane-2-carboxylate, obtenant des rendements en produit de couplage désiré de 21 et 61%, respectivement. Un exemple avec le 2-méthylthiophène a aussi été décrit (Schéma 2 (b)).⁵ Mais dans les deux cas, une quantité assez importante de catalyseur est utilisée et pas ou peu d'autres exemples sont décrits avec ce type d'halogénure d'aryle.

⁴ M. S. McClure, B. Glover, E. McSorley, A. Millar, M. H. Osterhout, F. Roschangar, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1677.

⁵ B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826.

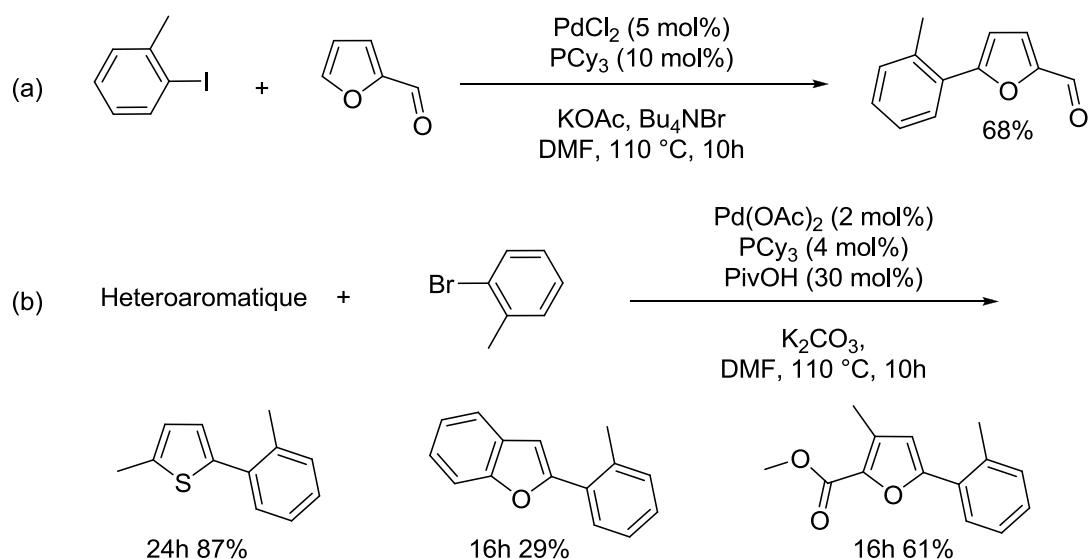


Schéma 2

Le cas des thiophènes est plus documenté, comme attendu au vu de leur meilleure réactivité. Lemaire et ses collaborateurs ont été les premiers, en 1998, à publier des résultats sur l'arylation directe de thiophène par le 1-iodonaphtalène.⁶ Ils ont utilisé des thiophènes substitués en position 3. Par la suite, Miura et son équipe en 2004, Mori et son équipe en 2005 et Doucet et son équipe en 2010 ont fait réagir des thiophènes avec le 1-iodo- ou 1-bromonaphtalène.⁷ En 2009, Itami et son équipe ont publié l'arylation directe d'un thiophène par le 2-iodotoluène, dont le produit de couplage a été obtenu avec un rendement presque quantitatif de 98%.⁸ Pour finir, Lemaire et ses collaborateurs ont publié un premier article en 2004,⁹ et un autre en 2007,¹⁰ dans lesquels ils ont présenté plusieurs résultats d'arylation directe de benzothiophènes par des bromures comportant des groupements nitrile, nitro, ou chloro en position 2. Malgré tous ces exemples, l'utilisation d'iodures d'aryle, de

⁶ L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 49.

⁷ (a) A. Yokooji, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron* **2004**, 60, 6757 ; (b) K. Kobayashi, A. Sugie, M. Takahashi, K. Masui, A. Mori, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5083 ; J. J. Dong, H. Doucet, *Eur. J. Inorg. Chem* **2010**, 611.

⁸ S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622.

⁹ J. Fournier Dit Chabert, L. Joucla, E. David, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3221.

¹⁰ E. David, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2007**, 63, 8999.

grande quantité de catalyseur et le peu d'exemples donnés limitent beaucoup la réaction.

Malgré leur réactivité bien connue, seulement trois groupes ont publié des résultats faisant référence à l'arylation directe de thiazole par des halogénures d'aryle *ortho*-substitué : Miura en 2003,¹¹ Priego¹² et Doucet¹³ en 2007. L'équipe de Miura a décrit la diarylation du thiazole en C2 et C5 par le 1-bromonaphtalène, obtenant un résultat proche de 80% (Schéma 3 (a)). Celle de Priego décrit l'arylation directe par des iodures d'aryle, plus réactifs. La dernière publication est la plus intéressante puisqu'elle traite de l'arylation directe par des chlorures d'aryle et donne deux exemples avec les fonctions –CHO et –CF₃ en position 2. Néanmoins, si le rendement avec le 2-chlorobenzaldéhyde est plutôt bon, celui avec le 2-chloro(trifluorométhyl)benzène reste très faible (17%) (Schéma 3 (b)).

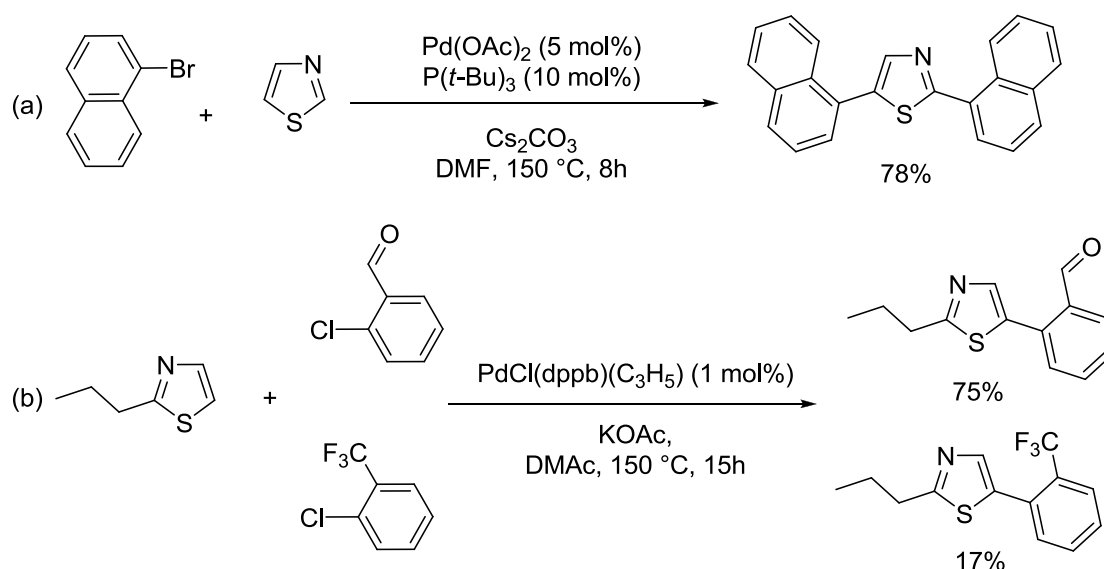


Schéma 3

Malgré leur faible réactivité, plusieurs publications traitent de l'arylation directe de pyrroles ou d'indoles par des halogénures d'aryle substitués en *ortho*. Pour les indoles, en 2008, Bellina et son équipe ont décrit un exemple de couplage de l'indole

¹¹ A. Yokooji, T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5685.

¹² J. Priego, S. Gutiérrez, R. Ferritto, H. Broughton, *Synlett* **2007**, 2957.

¹³ A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3629.

et du 2-bromotoluène qui a donné un bon rendement de 80%.¹⁴ Toujours avec les indoles, Fagnou et son équipe ont publié en 2010 un résultat avec le 3-chloro-N-méthylindole, obtenant un rendement dépassant 70%.¹⁵ Pour les pyrroles, Doucet et ses collaborateurs ont publié en 2009 plusieurs exemples d'arylation directe par des bromures d'aryle substitués en C2 par des groupements électroattracteurs et un exemple avec le 1-bromonaphtalène, la réaction donnant de très bons résultats malgré une faible charge en catalyseur.¹⁶ Gryko et son équipe ont décrit la même année deux résultats avec le *N*-méthylpyrrole couplé avec le 2-bromobenzonitrile et le 2-bromonitrobenzène, mais les rendements sont restés faibles.¹⁷ En 2010, Jafarpour et son équipe ont décrit plusieurs résultats d'arylation directe du pyrrole par des iodures d'aryle.¹⁸ Malgré l'utilisation de dérivés iodés, plus réactifs que les dérivés bromés, les rendements varient entre 36 et 70%, un seul test atteignant 80% en utilisant du 2-bromo-5-nitrotoluène. Pour finir, Lemaire et son équipe ont décrit l'arylation directe de l'exotique 8-oxo-5,6,7,8-tétrahydroindolizine par des dérivés bromés et ont montré que la réaction pouvait se faire avec un groupement nitro en position 2.¹⁹

Afin d'en terminer avec les publications traitant de l'arylation directe par un halogénure d'aryle *ortho*-substitué, il serait bon de citer deux publications traitant de cette réaction avec des imidazoles. Fagnou et son équipe ont publié en 2005 un exemple de couplage de l'imidazo-[1,2- α]-pyrimidine avec le 9-bromophénanthrène qui a permis d'obtenir un très bon rendement de 81%.²⁰ Et, en 2005 toujours, Bellina et ses collaborateurs ont fait réagir le 1-iodonaphtalène et le 2-thiényliodobenzène avec le 1,*N*-(3,4,5-triméthoxybenzène)-imidazole et le 1,*N*-phénylimidazole

¹⁴ F. Bellina, F. Benelli, R. Rossi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5529.

¹⁵ B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047.

¹⁶ J. Roger, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1977.

¹⁷ D. T. Gryko, O. Vakuliuk, D. Gryko, B. Koszarna, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9517.

¹⁸ F. Jafarpour, S. Rahiminejadan, H. Hazrati, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3109.

¹⁹ S. Gracia, C. Cazorla, E. Métay, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3160.

²⁰ M. Parisien, D. Valette, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578.

respectivement. Le premier exemple a permis d'obtenir le produit de couplage avec un rendement isolé de 55%, mais le deuxième exemple n'a produit que très peu de produit final attendu.²¹ On peut donc remarquer le peu d'exemple pour cet hétéroaromatique.

Le cas de l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle di-*ortho*-substitués est encore moins documenté. Pour ce type de couplage par des iodures d'aryle, plus réactifs que les bromures d'aryle, Greaney et son équipe ont publié en 2007 un article dans lequel figurait un exemple avec le iodomésitylène (Schéma 4). Ils ont utilisé pour cela un complexe de palladium avec un ligand phosphine ferrocénique, ainsi que PPh₃. On peut noter que la température de réaction est particulièrement basse : 60 °C, et l'utilisation d'eau comme solvant, conduisant à un rendement quantitatif.²²

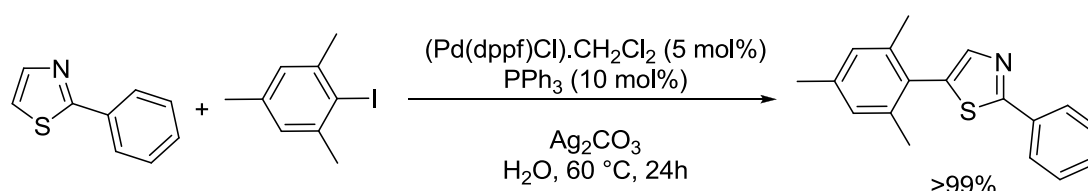


Schéma 4

En 2007, Mohanakrishnan et ses collaborateurs ont décrit l'arylation directe de 3,4-éthylènedioxythiophène par des iodures et des bromures d'aryle. Un des exemples a été effectué avec le 9-bromoanthracène, utilisant Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur, K₂CO₃ comme base, dans le DMF à seulement 60 °C (Schéma 5). Le rendement de 40% reste néanmoins relativement bon au vu des conditions utilisées, bien plus douces que dans la plupart des publications utilisant des dérivés bromés. De plus, malgré deux sites d'arylations possible, seule la monoarylation a lieu.²³

²¹ F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3997.

²² G. L. Turner, J. A. Morris, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 8142.

²³ P. Amaladass, J. A. Clement, A. K. Mohanakrishnan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10363.

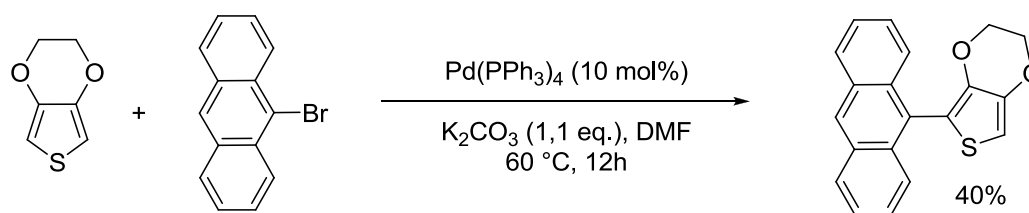


Schéma 5

Santelli et son équipe ont publié en 2006 l'arylation de furanes par des bromures d'aryle. Ils ont décrit trois résultats remarquables dans cette publication, utilisant comme substrat le 2-bromomésitylène, le 9-bromoanthracène et le 2,4,6-(triisopropyl)-1-bromobenzène (Schéma 6). Des rendements de 57%, 56%, et 42% ont été obtenus respectivement par l'utilisation de 0,1 mol% de $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2/\text{Tedicyp}$ comme catalyseur pour le 9-bromoanthracène et de 2 mol% pour le bromomésitylène et le 2,4,6-(triisopropyl)-1-bromobenzène. On peut donc remarquer la réactivité nettement plus élevée du dérivé anthracène. C'est la publication qui a décrit le plus d'exemples de couplages avec des halogénures d'aryle di-*ortho*-substitués.²⁴

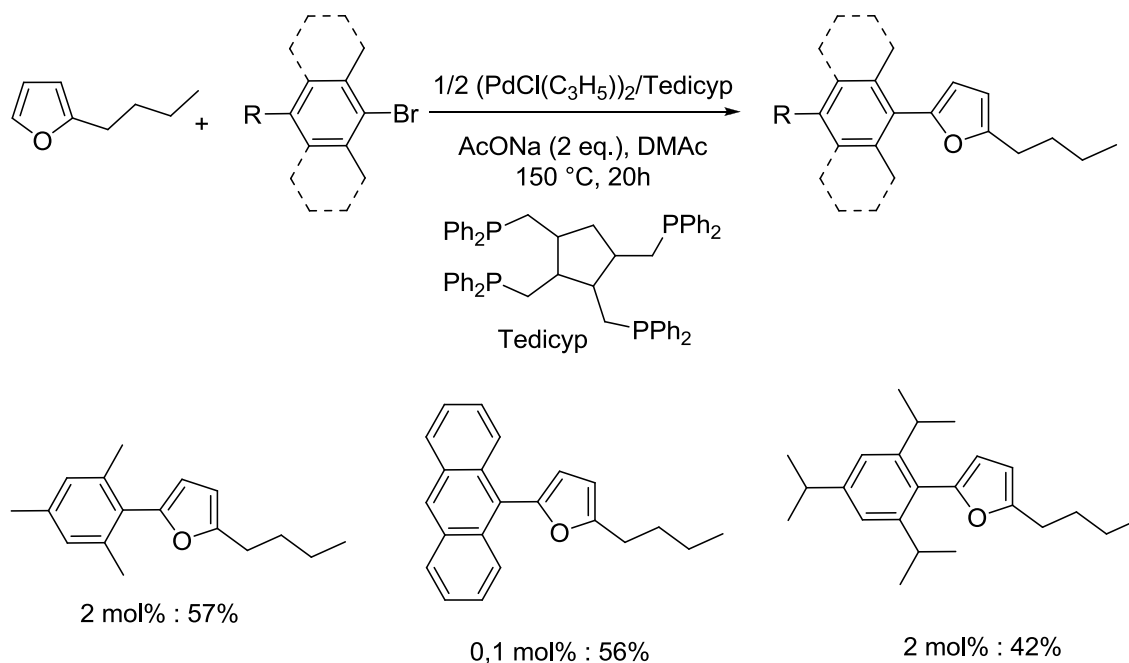


Schéma 6

²⁴ A. Battace, M. Lemhadri, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Organometallics* **2006**, 26, 472.

Un an plus tard, un exemple d'arylation directe des thiophènes a été décrit par les mêmes auteurs. La réaction a été faite avec le 2,4,6-(triméthyl)-1-bromobenzène et le 2,4,6-(triisopropyl)-1-bromobenzène, avec Pd(C₃H₅)Cl/Tedicyp (0,4 mol% ou 2 mol% respectivement) comme système catalytique et AcONa comme base, dans le DMAc pendant 20h à 150 °C (Schéma 7). Ils ont obtenu des rendements de 37% et 49%, respectivement en produit de couplage. On peut noter que le thiophène est un substrat plus réactif que le furane, si on compare ces résultats à ceux de la précédente publication pour lesquels 2 mol% de catalyseur étaient utilisés dans tous les cas.²⁵

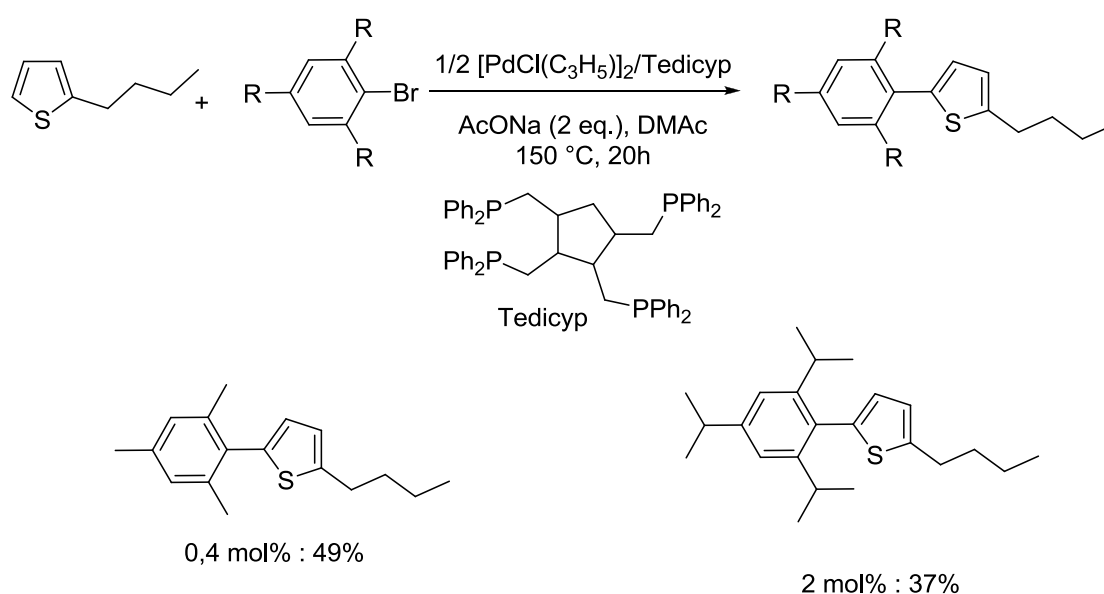


Schéma 7

En 2009, les groupes de Hierso et Doucet ont présenté une étude sur les ligands ferrocéniques et leur application pour la réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des bromures d'aryle. Deux complexes différents ont été utilisés pour le couplage entre le 2-*n*-propylthiazole et le 2-bromo-*m*-xylène mais n'ont permis d'obtenir que des rendements moyens en produit de couplage désiré, 32 et 48% (Schéma 8).²⁶

²⁵ A. Battace, M. Lemhadri, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2507.

²⁶ R. V. Smaliy, M. Beaupérin, H. Cattet, P. Meunier, J.-C. Hierso, J. Roger, H. Doucet, Y. Coppel, *Organometallics* **2009**, 28, 3152.

entrées 5 et 8).²⁸ Le couplage dans ces conditions a permis de faire réagir le 2-*n*-butylthiazole de manière satisfaisante avec le 2-bromotoluène et le 9-bromoanthracène, des rendements de 82% et 75% étant obtenus respectivement en produit de couplage **1** et **3** (Tableau 1, entrées 1 et 3). Le 2-*n*-butylthiophène a réagi aussi facilement avec le 1-bromonaphtalène en présence de seulement 0,1 mol% de palladium pour donner 87% de rendement. D'un autre côté, la réaction du 2-bromotoluène avec le 2-*n*-butylthiophène ou le 1-méthyl-2-acétylpyrrole en présence de Pd(OAc)₂ sans ligand phosphine a donné les produits de couplage **6** et **9** avec seulement 42% et 37% de rendements respectifs (Tableau 1, entrées 6 et 9). Finalement, le couplage entre le 2-*n*-butylfurane et le 2-bromotoluène, et entre le 2-*n*-propylthiazole et le 2,6-diméthylbromobenzène ont été complètement inefficaces avec ces conditions sans ligands, même avec une augmentation de la charge de catalyseur (Tableau 1, entrées 2 et 4).

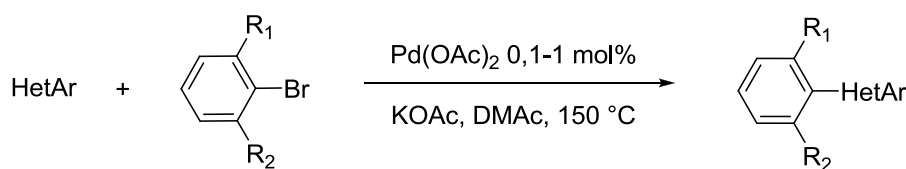
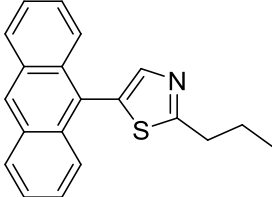
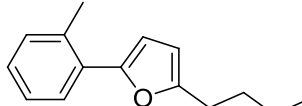
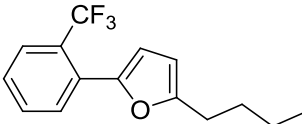
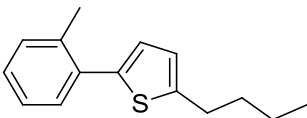
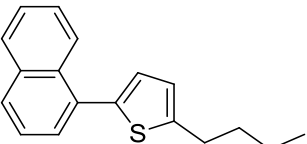
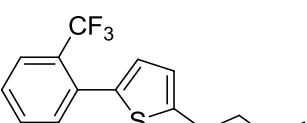
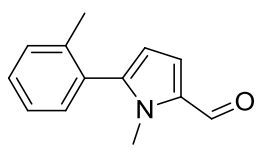


Schéma 10

Tableau 1. Arylation directe d'hétéroaromatiques par des bromures d'aryle *ortho*-substitués en utilisant un catalyseur sans phosphine.^[a]

Entrée	Produit final	Pd(OAc) ₂ [mol%]	Rendement [%]
1	1	0,1	82
2	2	1	0

²⁸ (a) J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *Green Chem.* **2009**, *11*, 425 ; (b) J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1179 ; (c) J. J. Dong, J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1832.

3		0,4	75
4		1	0
5		0,1	90
6		1	42
7		0,1	87
8		0,1	92
9		0,5	37

[a] Pd(OAc)₂, bromure d'aryle (1 mmol), hétéroaromatique (2 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc, 150 °C, sous atmosphère d'argon, rendement des produits isolés.

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Etude de l'influence des ligands et des conditions expérimentales

Récemment, les équipes de Doucet et Hierso ont examiné l'efficacité de différents ligands polyphosphines ferrocéniques²⁹ et leur utilisation en arylation directe de

²⁹ (a) J.-C. Hierso, A. Fihri, R. Amardeil, P. Meunier, H. Doucet, M. Santelli, V. V. Ivanov, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3473 ; (b) A. Fihri, J.-C. Hierso, A. Vion, D. H. Nguyen, M. Urrutigoity, P. Kalck, R. Amardeil, P.

composés hétéroaromatiques par des bromures d'aryle non activés et/ou fonctionnalisés (Schéma 11).³⁰ Ils ont découvert que les ligands triphosphines ferrocéniques étaient plus efficaces que les mono-, di-, et tétraphosphines.



Schéma 11

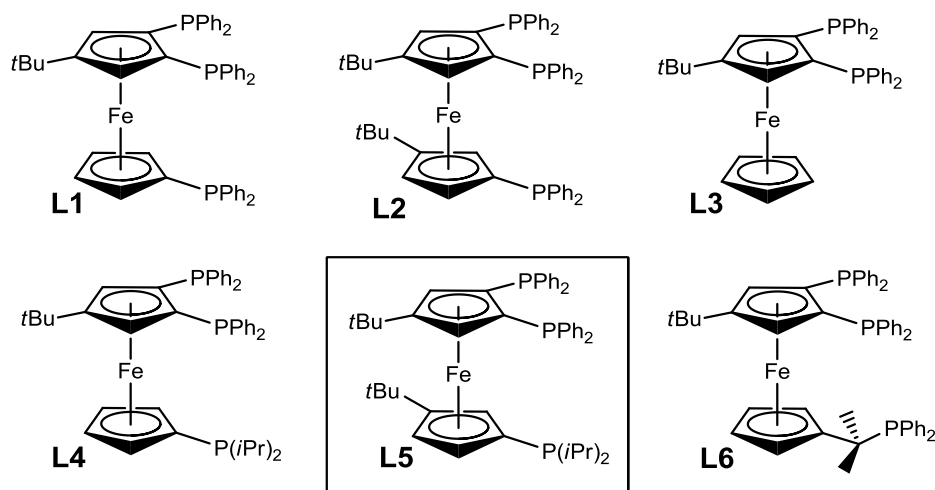


Schéma 12

Une étude approfondie des possibilités du système catalytique en association avec le ligand **L1** et **L2** (Schéma 12) utilisés pour cette prometteuse activation/fonctionnalisation directe de liaison C-H a révélé que ces auxiliaires n'étaient que modérément efficaces pour le couplage de bromures d'aryle *ortho*-substitués, comme le 2-bromotoluène (Tableau 2, entrées 1 et 2). Ainsi, ils ont

Meunier, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1198 ; (c) V. V. Ivanov, J.-C. Hierso, R. Amardeil, P. Meunier, *Organometallics* **2006**, *25*, 989 ; (d) J.-C. Hierso, R. Smaliy, R. Amardeil, P. Meunier, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1754 ; (e) J.-C. Hierso, M. Beaupérin, P. Meunier, *Eur J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 3757 ; (f) D. Evrard, D. Lucas, Y. Mugnier, P. Meunier, J.-C. Hierso, *Organometallics* **2008**, *27*, 2643 ; (g) M. Beaupérin, E. Fayad, R. Amardeil, H. Cattey, P. Richard, S. Brandès, P. Meunier, J.-C. Hierso, *Organometallics* **2008**, *27*, 1506.

³⁰ J. Roger, S. Mom, M. Beaupérin, S. Royer, P. Meunier, V. V. Ivanov, H. Doucet, J.-C. Hierso, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 296.

décidé de réexaminer les caractéristiques modulables de ces ligands afin de concevoir un système capable de coupler une large gamme de composés hétéroaromatiques par des dérivés bromés encombrés et de dépasser les limitations rencontrées par l'arylation directe catalysée au palladium sans ligand de bromures d'aryle. Les différents changements possibles sur ces ligands ferrocéniques sont résumés dans le Schéma 13.

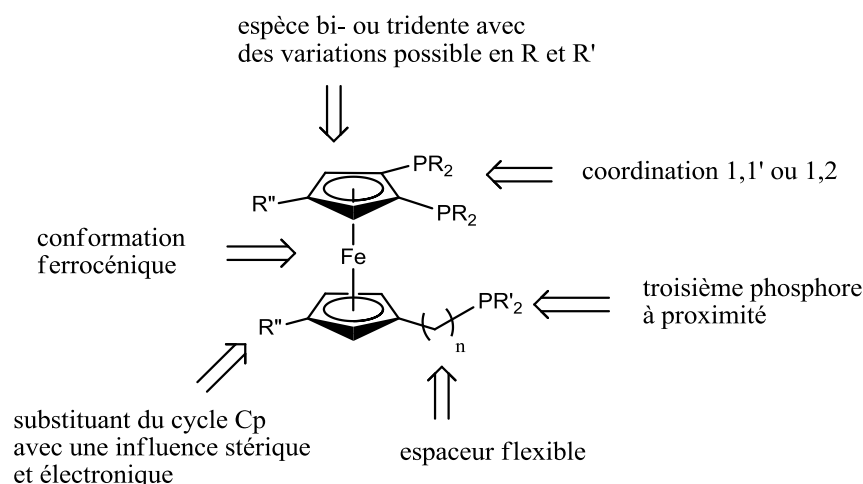


Schéma 13

En suivant ce fil conducteur, plusieurs nouveaux ligands ont été synthétisés par l'équipe de Hierso (Schéma 12). Les phosphines ferrocéniques **L1-L6** ont été testées au laboratoire et comparées sous les mêmes conditions de réactions (Tableau 2) pour l'arylation du 2-*n*-butylfurane avec le 2-bromotoluène, un couplage inefficace en absence de ligand **L** (Tableau 1, entrée 4). Comme attendu, les phosphines ferrocéniques **L** ont généralement prouvé qu'elles étaient des auxiliaires utiles pour l'activation de liaison C-H catalysée au palladium, puisque des rendements allant de 46 à 80% ont été obtenus (Schéma 14, tableau 2). Le meilleur rendement avec une faible charge en catalyseur (0,5 mol%)^{29(e)} a été obtenu en utilisant le ligand **L5** avec un équivalent de Bu₄NBr comme additif. En absence de cet additif, le couplage se produit toujours mais avec des rendements légèrement moins bons (Tableau 2, entrées 5 et 7). Le ligand **L6** donne aussi des rendements plutôt satisfaisants mais est plus difficile à synthétiser et des essais complémentaires ont démontré le peu de différence de réactivité comparé au ligand **L5**.

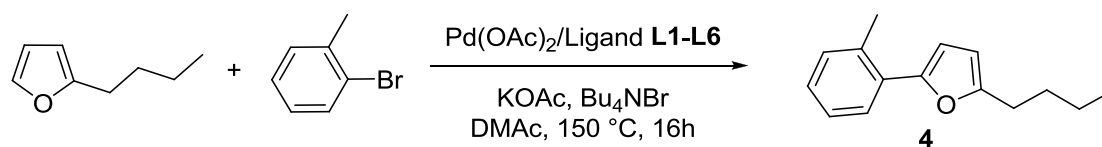


Schéma 14

Tableau 2. Etude de l'influence des différents ligands pour l'arylation directe du 2-*n*-butylfurane par le 2-bromotoluène.^[a]

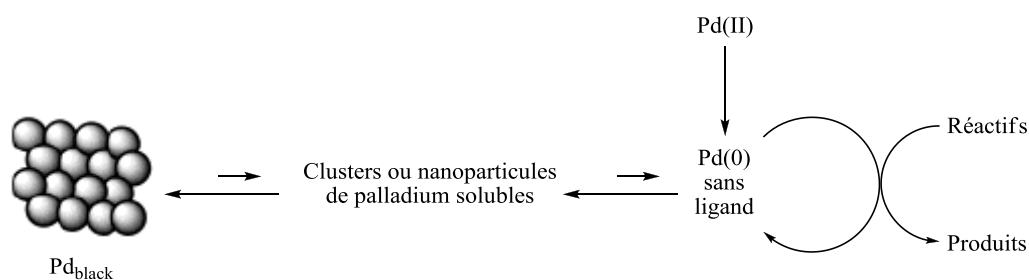
Entrée	Système catalytique	Conversion du 2-bromotoluène [%]	Rendements isolés en 4 [%]
1	Pd(OAc) ₂ / L1	56	53
2	Pd(OAc) ₂ / L2	59	55
3	Pd(OAc) ₂ / L3	71	67
4	Pd(OAc) ₂ / L4	49	46
5	Pd(OAc) ₂ / L5	84	80
6	Pd(OAc) ₂ / L6	82	78
7	Pd(OAc) ₂ / L5	75	71 ^[b]

[a] Pd(OAc)₂ (0,005 mmol), ligand **L1-L6** (0,005 mmol), 2-bromotoluène (1 mmol), 2-*n*-butylfurane (2 mmol), KOAc (2 mmol), Bu₄NBr (1 mmol), DMAc, 150 °C, 16 h, sous atmosphère d'argon. [b] sans Bu₄NBr.

Les meilleurs rendements obtenus grâce au Bu₄NBr peuvent être expliqués de plusieurs façons, sans pour autant avoir de certitude sur le mécanisme réel.

Une première hypothèse serait la stabilisation des nanoparticules de palladium formé durant la réaction par chauffage de l'espèce active en palladium (0). Cette stabilisation permettrait d'éviter la formation précoce de noir de palladium inactif et plusieurs études montrent déjà l'efficacité des sels d'ammonium pour cette stabilisation.³¹

³¹ D. Astruc, F. Lu et J. R. Aranzaes *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852



Comme la formation des nanoparticules est un équilibre dynamique, deux hypothèses peuvent alors expliquer la réactivité du palladium : les nanoparticules agissent comme des réservoirs de Pd(0), qui est l'espèce active et est relargué périodiquement dans la solution ; les nanoparticules sont elles-mêmes réactives et sont l'espèce active. Au vu des résultats obtenus ces dernières années avec des nanoparticules,³² montrant une réactivité intéressante pour des iodures d'aryle mais peu réactives avec des bromures d'aryle, on peut supposer que la première hypothèse est la plus plausible.

Une autre possibilité serait que l'excès d'ions bromures apporté par le sel d'ammonium se fixerait au complexe de palladium (0) actif, permettant de le stabiliser (et donc de former du noir de palladium plus tardivement) ainsi que d'augmenter sa réactivité par la formation d'un complexe anionique propice aux additions oxydantes. Une étude de ce genre a été réalisée par le professeur Hierso en 2008.³³

La dernière hypothèse serait simplement une amélioration de la basicité de la base par changement du contre-ion, puisque l'ammonium est encombré et sera donc plus faiblement lié à l'acétate de potassium.³⁴

La structure obtenue par diffraction des rayons X du ligand **L5** a été déterminée par l'équipe de J. C. Hierso (Figure 1) afin de clarifier les caractéristiques spécifiques de cette triphosphine par rapport aux autres ligands testés et plus particulièrement,

³² (a) D. Saha, L. Adak et B. C. Ranu *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 5624 ; (b) L. Wang, W.-B. Yi et C. Cai *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 806

³³ D. Evrard, D. Lucas, Y. Mugnier, P. Meunier, and J.-C. Hierso *Organometallics* **2008**, *27*, 2643–2653

³⁴ V. Calo, A. Nacci, A. Monopoli, A. Detomaso et P. Iliade *Organometallics* **2003**, *22*, 4193

à **L1** et **L2**, déjà décrits. Le ligand **L4** était intéressant car c'est un analogue de **L1** portant un groupement $-P(iPr)_2$ au lieu d'un groupement PPh_2 .^{26, 30, 35} La caractéristique la plus pertinente du ligand **L5**, comparativement aux autres ligands décrits dans le Schéma 2, est la position des atomes de phosphore P2 et P3 nettement éclipsée, effet probablement dû à la plus faible gêne stérique du groupement isopropyle. En conclusion, pour la chélation du palladium avec P1 et P2, l'influence de P3 dans la zone réactive du palladium doit être suffisamment significative pour promouvoir le couplage croisé des dérivés bromés encombrés.

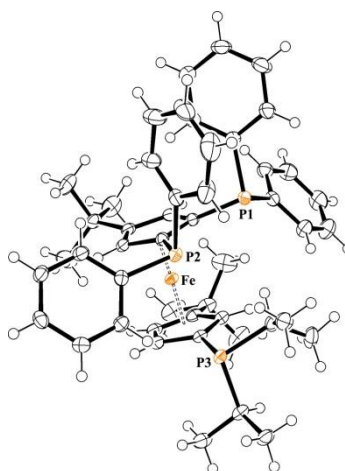


Figure 1. Structure obtenue par RX du ligand **L5**. Du fait de l'encombrement stérique, les trois atomes de phosphore pointent dans la même direction, contrairement aux structures déjà décrites pour ce type de ligand, **L2**²⁶ et **L4**^{32(a)}.

C'est donc avec un système bien identifié que nous avons mené une étude des capacités de réaction du ligand **L5** avec divers bromures d'aryle *ortho*- ou *di-ortho*-substitués.

2. Bromures d'aryle *ortho*-substitués

Avec le système catalytique $Pd(OAc)_2/L5$, le couplage d'une large gamme d'hétéroaryles avec le 2-bromotoluène en présence de seulement 0,5 mol% de catalyseur a conduit aux composés, **6** et **9-13** arylés en position 5 avec de bons

³⁵ (a) J.-C. Hierso, V. V. Ivanov, R. Armadeil, P. Richard, P. Meunier, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1296 ; D. A. Thomas, V. V. Ivanov, I. R. Butler, P. N. Horton, P. Meunier, J.-C. Hierso, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 1607 ; (c) M. Beaupérin, A. Job, H. Cattey, S. Royer, P. Meunier, J.-C. Hierso, *Organometallics* **2010**, 29, 2815.

rendements (Schéma 15, tableau 3). Des thiophènes, des furanes et des pyrroles ont été utilisés avec ce système catalytique. Alors même que les pyrroles sont connus pour être des substrats peu réactifs, le 2-acétyl-1-méthylpyrrole a donné **9** avec un rendement satisfaisant de 69% (Tableau 3, entrée 8). On peut remarquer que pour cet exemple le Bu₄NBr est de peu d'utilité puisque la même réaction effectuée sans cet additif a donné 63% de rendement. Le *n*-butylthiophène et le thiophène-2-carbonitrile ont donné les produits **6** et **13** avec 90% et 74% de rendements respectifs (Tableau 3, entrées 1 et 7). Enfin, trois furanes ont permis d'obtenir les produits de couplage **10** à **12** avec de très bons rendements, dont le meilleur de tous a été obtenu avec la 1-(furan-2-yl)butan-1-one qui a donné 91% de rendement (Tableau 3, entrées 2-5). Pour ce composé, nous avons effectué la réaction en diminuant la quantité de catalyseur, et avons observé que même avec 0,1 mol% de catalyseur la réaction s'effectuait avec 38% de rendement. Le 2-bromotoluène peut donc être couplé à de nombreux hétéroaromatiques et divers groupements fonctionnels sont tolérés par le système catalytique. De manière remarquable, la réaction est parfaitement régiosélective en C5 et aucun autre régioisomère n'a pu être détecté.

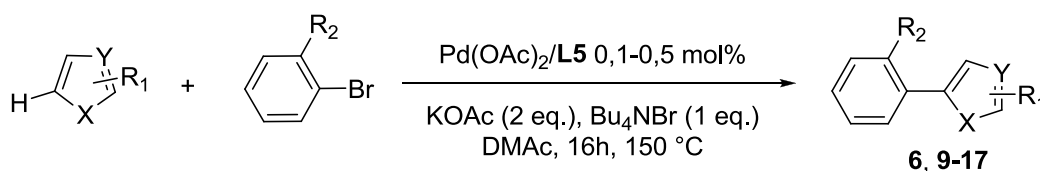
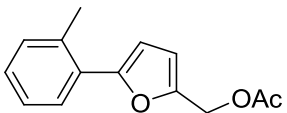
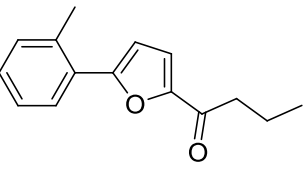
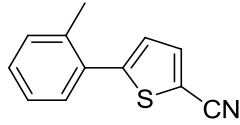
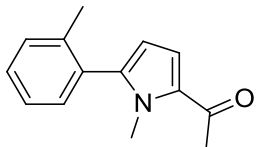


Schéma 15

Tableau 3. Arylation directe d'hétéroaromatiques par le 2-bromotoluène.^[a]

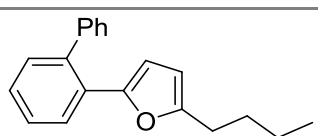
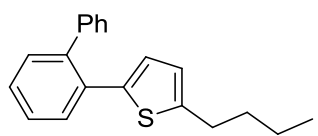
Entrée	Produit final	Cat. [mol%]	Rendement [%]
1	6	0,5	90
2	10	0,5	71
3		0,5	55 ^[b]

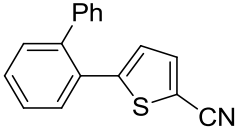
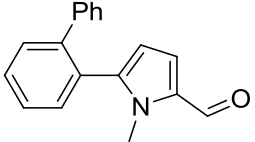
4		0,5	68
5		0,5	91
6		0,1	38
7		0,5	74
8		0,5	69
9		0,5	63 ^[b]
		9	

[a] Pd(OAc)₂/Ligand **L5**, 2-bromotoluène (1 mmol), hétéroaromatique (2 mmol), KOAc (2 mmol), Bu₄NBr (1 mmol), DMAc, 150 °C, 16 h, sous atmosphère d'argon. Rendements déterminés par GC. [b] Sans Bu₄NBr.

Nous avons ensuite examiné la réactivité du 2-bromobiphényle (Tableau 4). Ce bromure d'aryle s'est révélé être moins réactif que le 2-bromotoluène. Ceci est probablement dû à son encombrement stérique plus important. En présence de 2-*n*-butylfurane ou de 1-méthyl-2-acétylpyrrole des rendements modestes de 39% et 41% ont été obtenus respectivement (Table 4, entrées 1 et 5). De meilleurs résultats ont été observés pour le couplage de ce bromure d'aryle encombré avec des thiophènes fonctionnalisés (Tableau 4, entrées 2 et 3). Le thiophène-2-carbonitrile s'est montré particulièrement réactif pour cette réaction puisque même en diminuant la quantité de catalyseur à 0,1 mol%, un très bon rendement de 85% en **16** a été obtenu (Tableau 4, entrée 4).

Tableau 4. Arylation directe d'hétéroaromatiques avec le 2-bromobiphényle.^[a]

Entrée	Produit final	Cat. [mol%]	Rendement [%]
1		0,5	39
2		1	69

3		0,5	90
4		0,1	85
5		0,5	41
		17	

Pd(OAc)₂/Ligand **L5**, 2-bromobiphényle (1 mmol), hétéroaromatique (2 mmol), KOAc (2 mmol), Bu₄NBr (1 mmol), DMAc, 150 °C, 16 h, sous atmosphère d'argon. Rendements déterminés par GC.

3. Bromures d'aryle *ortho*-substitués par des groupements fonctionnels

L'arylation directe d'hétéroaromatiques par des bromures d'aryle C2-substitués qui comportent des groupements fonctionnels réactifs serait utile pour la synthèse rapide de nouveaux ligands.³⁶ Nous avons anticipé que le couplage direct d'un (2-bromophényl)-méthanol non protégé avec un composé hétéroaromatique serait particulièrement pratique car il éviterait une séquence de protection/déprotection et devrait fournir un accès plus attractif, sur le plan économique et de l'environnement, à des composés hétéroaromatiques arylés réactifs. Nous avons observé que le couplage du (2-bromophényl)-méthanol pouvait se faire avec une large gamme de dérivés du furane, du thiophène, et du pyrrole en présence d'une quantité aussi faible de catalyseur que 0,1-0,5 mol% (Schéma 16, Tableau 5). Sans surprise, le 2-*n*-propylthiazole a réagi avec le (2-bromophényl)-méthanol pour donner le produit de couplage **18** avec un très bon rendement de 78% (Tableau 5, entrée 1). Deux thiophènes différents ont eux aussi réagi pour donner les produits **23** et **24** avec 75% et 77% de rendement (Tableau 5, entrées 8 et 9). De même, deux pyrroles ont été couplés avec ce bromure d'aryle, cette fois-ci avec des rendements légèrement moins bons de 65% et 67% (Tableau 5, entrées 10 et 11). Une gamme de furanes portant diverses fonctions chimiques a ensuite été testée (Tableau 5,

³⁶ (a) M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809; (b) X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278.

entrées 2 à 7). Trois des quatre furanes conduisent aux produits de couplage avec encore de très bons résultats en présence de seulement 0,1 mol% de catalyseur. Les rendements vont de 81 à 86% en produit de couplage attendu (Tableau 5, entrées 2, 4 et 7). Le meilleur résultat a été obtenu avec le 2-*n*-butylfuran pour lequel la quantité de palladium a été diminuée jusqu'à 0,05 mol% et qui donne toujours **19** avec 60% de rendement (Tableau, entrée 3). Dans tous les cas, la réaction est régiosélective en position C5. Néanmoins, le 1,2-diméthylimidazole n'a donné aucun produit de couplage, nos conditions de réaction ne permettant pas de faire réagir cet hétéroaromatique (Tableau 5, entrée 12). Pour toutes ces réactions, aucun couplage avec la fonction hydroxyméthyle pour former un éther n'a été observé.

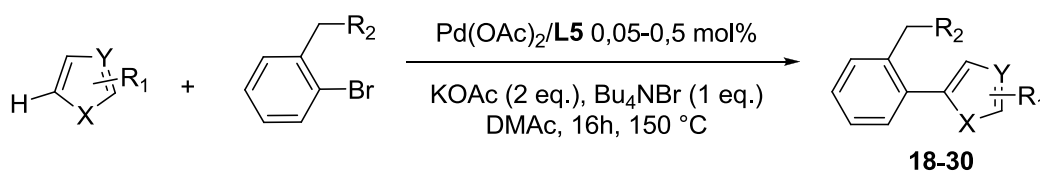
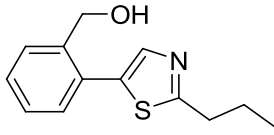
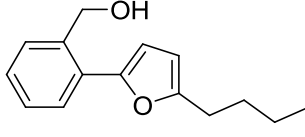
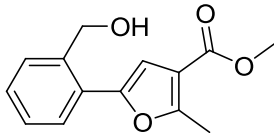
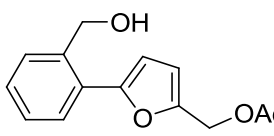
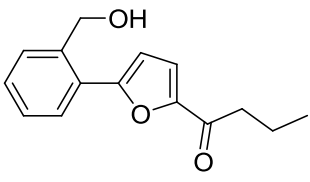
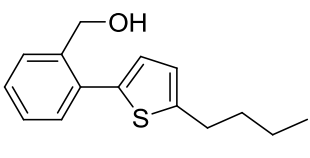
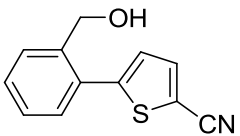
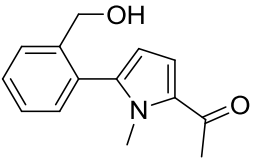
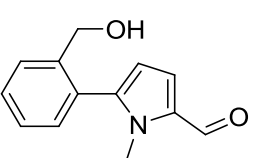
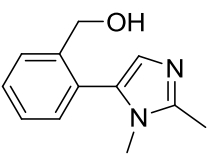


Schéma 16

Tableau 5. Arylation directe d'hétéroaromatiques par le (2-bromophényl)-méthanol.^[a]

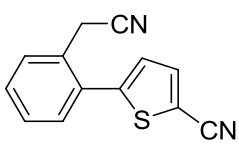
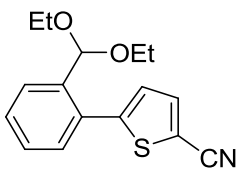
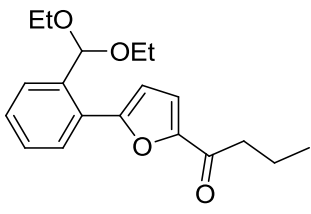
Entrée	Produit final	Cat. [mol%]	Rendement [%]
1	 18	1	78
2	 19	0,1	86
3		0,05	60
4	 20	0,1	81
5		0,5	58
	 21		

6		0,5	81
7		0,1	77
			22
8		0,5	77
			23
9		0,1	75
			24
10		0,5	65
			25
11		0,5	67
			26
12		0,5	0
			27

[a] Pd(OAc)₂/Ligand **L5**, (2-bromophényl)-méthanol (1 mmol), hétéroaromatique (2 mmol), KOAc (2 mmol), Bu₄NBr (1 mmol), DMAc, 150 °C, 16 h, sous atmosphère d'argon. Rendements déterminés par GC.

Ce système catalytique tolère d'autres substituants fonctionnels en position C2 du dérivé bromé (Schéma 16, Tableau 6). Les réactions de couplage entre le (2-bromophényl)-acétonitrile et le thiophène-2-carbonitrile, et également entre le 1-bromo-2-diéthoxyméthylbenzène et le thiophène-2-carbonitrile ou la 1-(furane-2-yl)butan-1-one ont donné les composés **28-30** avec des rendements moyens, dus à la conversion partielle de ces bromures d'aryle. Ces réactions montrent que différents groupements chimiques réactifs en position *ortho* du bromure d'aryle peuvent être bien tolérés.

Tableau 6. Arylation directe d'hétéroaromatiques par d'autres bromures d'aryle 2-substitués.^[a]

Entrée	Produit final	Rendement [%]
1	 28	38
2	 29	56
3	 30	68

[a] Pd(OAc)₂ (0,05 mmol), Ligand **L5** (0,05 mmol), bromure d'aryle (1 mmol), hétéroaromatique (2 mmol), KOAc (2 mmol), Bu₄NBr (1 mmol), DMAc, 150 °C, 16 h, sous atmosphère d'argon. Rendements déterminés par GC.

4. Bromures d'aryle polycycliques

Nous avons observé précédemment que le couplage direct entre le 9-bromoanthracène et des composés hétéroaromatiques était relativement aisé. Par exemple, en présence de 2-*n*-propylthiazole, un des composés hétéroaromatiques les plus réactifs utilisés en arylation directe, l'utilisation de Pd(OAc)₂ comme catalyseur (0,4 mol%), sans ligand auxiliaire, permet d'obtenir le produit de couplage **3** avec un rendement de 75% (Tableau 1, entrée 3). À l'opposé, l'arylation directe du 9-bromoanthracène avec des pyrroles n'a jamais été décrite et sa réaction avec un dérivé du thiophène a donné le produit de couplage avec seulement 40% de rendement.²³ Nous avons donc décidé de commencer notre étude de l'arylation directe par des bromures d'aryle di-*ortho*-substitués avec le 9-bromoanthracène (Schéma 17, Tableau 7). Comme prévu, en présence du système catalytique Pd(OAc)₂/**L5** (0,5-1 mol%), les produits ciblés **3** et **31-38** ont été obtenus avec de bons voire d'excellents rendements. Par l'utilisation de notre nouveau protocole,

seule une influence mineure de la nature du composé hétéroaromatique a été observée. Tout d'abord, l'arylation directe du 2-*n*-propylthiazole s'est faite de manière presque quantitative (Tableau 7, entrée 1). Comme attendu aussi, le 2-acétyl-1-méthylpyrrole et le 1-méthylpyrrol-2-carboxaldéhyde ont donné des rendements moins bons, d'environ 60% (Tableau 7, entrées 8 et 9). Les produits finaux **35** et **36**, obtenus à partir du 2-*n*-butylthiophène et du thiophène-2-carbonitrile, ont été formés à hauteur de 88% et 92% respectivement (Tableau 7, entrées 6 et 7). Et enfin, quatre furanes ont permis d'obtenir les produits de couplage **31** à **34** avec des rendements allant de 68 à 90% (Tableau 7, entrées 2 à 5).

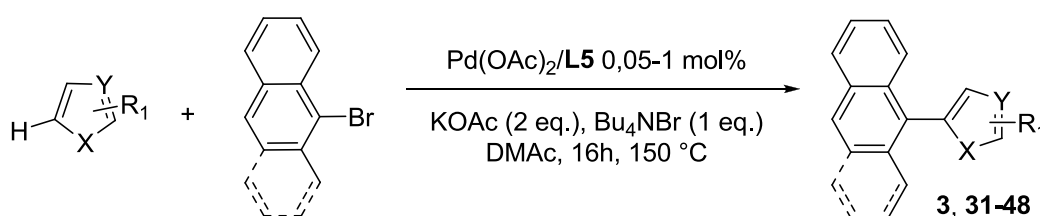
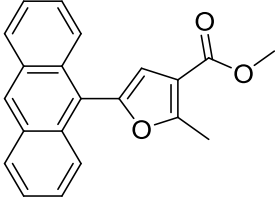
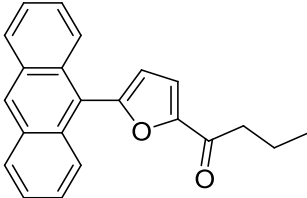
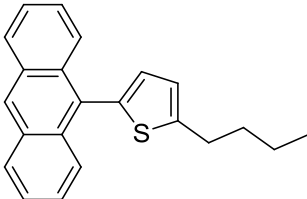
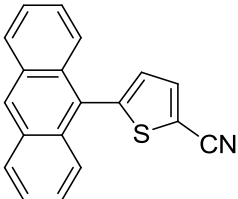
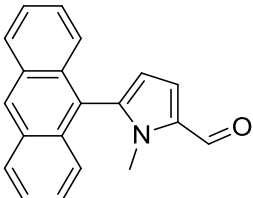
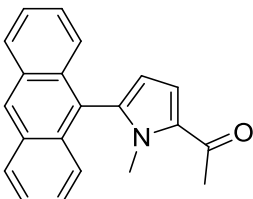


Schéma 17

Tableau 7. Arylation directe d'hétéroaromatiques par le 9-bromoanthracène.^[a]

Entrée	Produit final	Cat. [mol%]	Rendement [%]
1		0,5	94
2		0,5	80
3		1	90

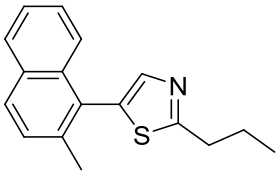
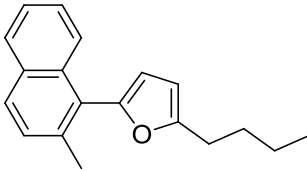
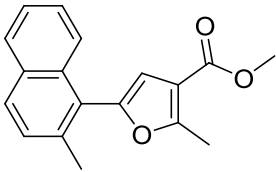
4		0,5	68
	33		
5		0,5	88
	34		
6		0,5	88
	35		
7		0,5	92
	36		
8		0,5	59
	37		
9		0,5	60
	38		

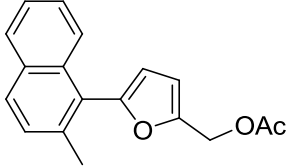
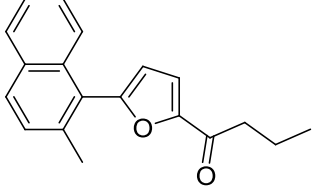
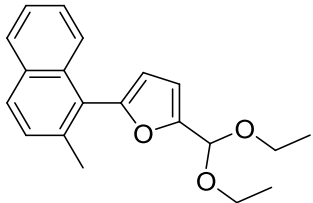
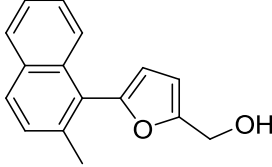
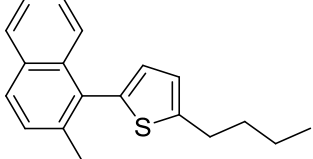
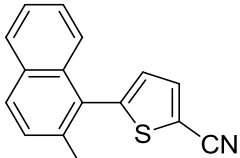
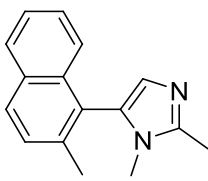
[a] Pd(OAc)₂ / Ligand **L5**, 9-bromoanthracène (1 mmol), hétéroaromatique (2 mmol), KOAc (2 mmol), Bu₄NBr (1 mmol), DMAc, 150 °C, 16 h, sous atmosphère d'argon. Rendements déterminés par GC.

Afin de confirmer le large choix possible en bromures d'aryle di-*ortho*-substitués pour notre système, nous avons ensuite examiné le couplage du 1-bromo-2-méthylnaphtalène avec un panel de composés hétéroaromatiques (Tableau 8). Jusqu'à maintenant, ce réactif enrichi en électrons n'avait jamais été couplé avec des composés hétéroaromatiques via une activation de liaison C-H. De manière

surprenante, dans la plupart des cas, des rendements similaires à ceux obtenus avec le 9-bromoanthracène ont été obtenus. En présence de la 1-(furan-2-yl)butan-1-one et seulement 0,05 mol% de catalyseur, le produit de couplage désiré **43** a été obtenu avec un rendement de 90% (Table 8, entrée 9). De très bons rendements en produits de couplage **39**, **40**, et **46** ont aussi été obtenus en présence de catalyseur (0,5 mol%) et de 2-*n*-propylthiazole, 2-*n*-butylfurane et 2-*n*-butylthiophène, respectivement (Tableau 8, entrées 1, 2, et 12). Nous avons aussi étudié la réactivité de l'alcool furfurylique non protégé. La réaction de couplage avec le 1-bromo-2-méthyl-naphtalène a donné le composé attendu **45** avec un rendement satisfaisant de 68% (Table 8, entrée 11). Durant cette réaction, aucune formation d'éther n'a été détectée. En général, la présence de Bu₄NBr augmente légèrement les rendements obtenus (Table 8, entrées 2 versus 4). Ce type de substrat a permis des réactions aisées avec une grande variété d'hétéroaromatiques et tolère un grand nombre de fonctionnalités chimiques, même réactives, portées par l'hétéroaromatique.

Table 8. Arylation directe d'hétéroaromatiques par le 1-bromo-2-méthyl-naphtalène.^[a]

Entrée	Produit final	Cat. [mol%]	Rendement [%]
1		0,5	88
	39		
2		0,5	92
3		0,1	62
4		0,5 ^[b]	72
5		0,5 ^[c]	77
	40		
6		0,5	72
	41		

7		0,5	61
8		0,1	53
	42		
9		0,05	90
	43		
10		0,5	79
	44		
11		0,5	68
	45		
12		0,5	93
13		0,1	61
14		0,05	57
	46		
15		0,5	68
16		0,05	62
	47		
17		0,5	0
	48		

[a] Pd(OAc)₂/Ligand **L5**, 1-bromo-2-méthyl-naphthalène (1 mmol), hétéroaromatique (2 mmol), KOAc (2 mmol), Bu₄NBr (1 mmol), DMAc, 150 °C, 16 h, sous atmosphère d'argon. [b] Sans Bu₄NBr. [c] 2-*n*-butylfuran : 1.2 mmol. Rendements déterminés par GC.

5. Bromures d'aryle *ortho*-disubstitués

Comme décrit dans le tableau 9, le couplage du 2,6-diméthylbromobenzène avec des composés hétéroaromatiques s'est avéré plus difficile (Schéma 18). Avec certains composés hétéroaromatiques, comme le méthyl 2-méthyl-3-furancarboxylate, l'acétate de furfuryl, ou la 1-(furan-2-yl)butan-1-one, les produits de couplage **50-52** ont été obtenus avec de bons résultats compris entre 56% et 71% de rendement (Tableau 9, entrées 3-5). Par contre, en présence de 2-*n*-butylfurane ou de 2-*n*-butylthiophène les produits attendus **49** et **53** n'ont été formés qu'en quantité modérée, avec des rendements de 40 et 35% respectivement (Table 9, entrées 2 et 6). Le couplage avec le 2-*n*-propylthiazole n'a donné qu'un rendement de 29% (Tableau 9, entrée 1).

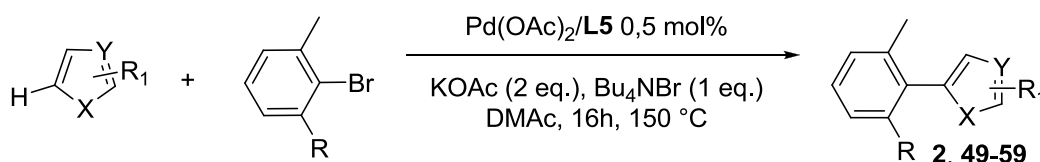
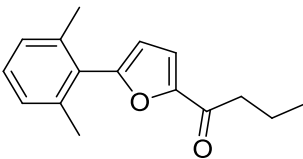
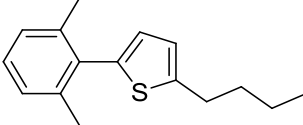


Schéma 18

Tableau 9. Arylation directe d'hétéroaromatiques par le 2,6-diméthylbromobenzène.^[a]

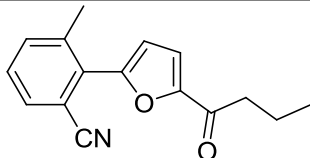
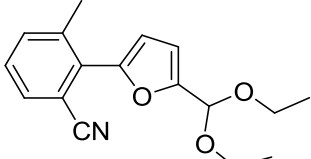
Entrée	Produit final	Rendement [%]
1	2	29
2	49	40
3	50	57
4	51	56

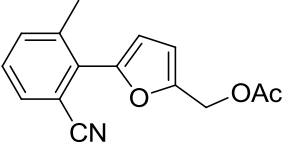
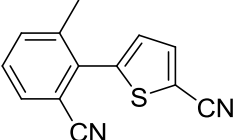
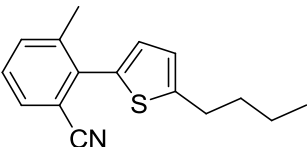
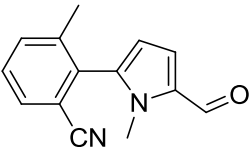
5		71
6		35

[a] Pd(OAc)₂ (0,05 mmol), Ligand **L5** (0,05 mmol), 2,6-diméthylbromobenzène (1 mmol), hétéroaromatique (2 mmol), KOAc (2 mmol), Bu₄NBr (1 mmol), DMAc, 150 °C, 16 h, sous atmosphère d'argon. Rendements déterminés par GC.

Finalement, la réactivité du 2-bromo-3-méthylbenzonnitrile a été examinée (Schéma 18, tableau 10). Du fait de la présence d'un substituant nitrile sur le cycle aromatique, nous nous attendions à ce que l'étape d'addition oxydante soit plus aisée que celle pour le 2,6-dibromobenzène. La réaction avec des furanes et des thiophènes substitués par différents groupes fonctionnels a effectivement donné les produits attendus **54-58** avec de très bons rendements, supérieurs ou égaux à 90% (Table 10, entrées 1-5). La réaction de ce bromure d'aryle avec le 1-méthyl-2-formylpyrrole s'est avérée être moins aisée et le produit de 5-arylation **59** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 52%. Ce type de couplage est particulièrement intéressant car il pourrait permettre la synthèse de biaryles chiraux, utiles en tant que ligands.

Table 10. Arylation directe d'hétéroaromatiques par le 2-bromo-3-méthylbenzonnitrile.^[a]

Entrée	Produit final	Rendement [%]
1		92
2		93

3		90
4		91
5		93
6		52

[a] Pd(OAc)₂ (0,05 mmol), Ligand **L5** (0,05 mmol), 2-bromo-3-méthylbenzonitrile (1 mmol), hétéroaromatique (2 mmol), KOAc (2 mmol), Bu₄NBr (1 mmol), DMAc, 150 °C, 16 h, sous atmosphère d'argon. Rendements déterminés par GC.

CONCLUSION

Nous avons développé et identifié un nouveau ligand triphosphine ferrocénique, utile pour l'hétéroarylation directe efficace de bromures d'aryle fonctionnalisés et hautement encombrés. Ces réactions de couplage ont été réalisées avec une faible charge en palladium (0,1-0,5 mol%). Le système catalytique Pd(OAc)₂/**L5** tolère d'importants et de nombreux groupes fonctionnels sur l'hétéroaromatique tels que le nitrile, le méthanol, le butyryle, l'ester, le méthylacétate ou l'acétal. Ces fonctions chimiques devraient permettre l'élaboration de molécules hétérocycliques sophistiquées. Le large panel de possibilités de réactions démontre clairement l'utilité en synthèse de ce système catalytique. Cette étude met en lumière l'aptitude des phosphines tridentes robustes en tant qu'auxiliaires catalytiques pour la réaction d'activation directe de liaison C-H qui implique des bromures d'aryle *ortho*-substitués encombrés. Un certain nombre des produits préparés par cette méthode n'avaient jamais été décrits auparavant. Cette procédure procure donc un accès pratique et facile à des composés qu'il serait autrement très difficile de synthétiser,

particulièrement avec les méthodes traditionnelles de couplage croisé. Finalement, au regard des considérations environnementales, les avantages d'une procédure qui ne produit qu'un nombre limité de déchets inertes (dans ce cas, de l'acide acétique et du bromure de potassium comme produits secondaires) sont devenus de plus en plus important, particulièrement pour des processus industriels.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions ont été effectuées sous argon (à l'aide d'une rampe à vide), dans des tubes de Schlenk à vis propres et secs. Le DMAc de qualité analytique, et les différents hétéroaromatiques employés n'ont pas été distillés avant utilisation. Le KOAc (99%) a été utilisé sans être séché. Les réactions ont été suivies par CPG. Les chromatographies sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur plaques de silice Merck 60F254 et ont été révélées par UV. Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro silice Merck 230-400 mesh. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été faites sur un appareil Shimadzu GC-2014 : colonne Supelco Equity™ -5 Fused Silica capillary column 30M*0,25 mM épaisseur du film : 0,25 µM.

Les spectres RMN ^1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz) et ^{31}P (75 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker AM 300. Les spectres ont été effectués à 20 °C dans du CDCl_3 et les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm, $\delta = 10^{-6}$). La référence interne prise pour le CDCl_3 est de 7.26 ppm pour le ^1H et de 77,0 ppm pour le ^{13}C . Nous avons utilisé les abréviations suivantes pour l'interprétation des spectres : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (sex) sextuplet, (sept) septuplet, (dd) doublet de doublet, (ddd) doublet de doublet de doublet, (dt) doublet de triplet, (tt) triplet de triplet, (m) multiplet. Les constantes de couplage sont notées J et sont exprimées en Hz.

La synthèse des ligands **L1**, **L4** et **L6** a été décrite dans « *Organometallics* **2006**, *25*, 989. ». La synthèse du ligand **L3** a été décrite dans « *J. Organomet. Chem.* **2000**, *598*, 365 ». La synthèse du ligand **L2** a été décrite dans « *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6650 ». Le ligand **L5** a été préparé par Sophal Mom à l'Université de Dijon.

Representative procedure for palladium-catalysed direct arylation of heteroaromatic using aryl chloride

In a typical experiment, an aryl chloride (1 mmol), heteroaromatic derivative (2 mmol), KOAc (2 mmol), and Bu₄NBr (1 mmol) were introduced into a Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar. The Pd(OAc)₂/ligand **2** (ratio 1:1) catalyst and DMAc (3 mL) were added, and the Schlenk tube purged several times with argon. The Schlenk tube was placed in an oil bath preheated to 150 °C, and the mixture was stirred for 16 h. The reaction mixture was then analyzed by gas chromatography to determine the conversion of the aryl chloride. The solvent was removed by heating of the reaction vessel under vacuum and the residue was charged directly onto a silica gel column. The products were eluted using an appropriate ratio (depending on the polarity of the coupling products) of diethyl ether and pentanes.

5-(2,6-Dimethylphenyl)-2-*n*-propylthiazole (**2**)²⁶

The reaction of 2-bromo-1,3-dimethylbenzene (0.185 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-propylthiazole (0.254 g, 2.00 mmol), affords **2** in 29% (0.067 g) yield.

5-Anthracen-9-yl-2-*n*-propylthiazole (**3**)^{28b}

The reaction of 9-bromoanthracene (0.257 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-propylthiazole (0.254 g, 2.00 mmol), affords **3** in 94% (0.285 g) yield.

2-*n*-Butyl-5-*o*-tolylfuran (**4**)²⁴

The reaction of 2-bromotoluene (0.171 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2.00 mmol), affords **4** in 80% (0.171 g) yield.

2-*n*-Butyl-5-(*o*-tolyl)thiophene (**6**)²⁵

The reaction of 2-bromotoluene (0.171 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2.00 mmol), affords **6** in 90% (0.207 g) yield.

5-(*o*-Tolyl)-1-methyl-2-acetylpyrrole (**9**)¹⁹

The reaction of 2-bromotoluene (0.171 g, 1.00 mmol) and 1-methyl-2-acetylpyrrole (0.247 g, 2.00 mmol), affords **9** in 69% (0.147 g) yield.

Methyl 2-methyl-5-*o*-tolyl-furan-3-carboxylate (10)

The reaction of 2-bromotoluene (0.171 g, 1.00 mmol) and methyl 2-methylfuran-3-carboxylate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **10** in 71% (0.163 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.5, 158.3, 151.1, 134.5, 131.1, 129.2, 127.7, 126.7, 125.9, 114.8, 109.0, 51.3, 21.8, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (230.26): C 73.03, H 6.13; found: C 72.89, H 6.02.

5-(*o*-Tolyl)furfurylacetate (11)

The reaction of 2-bromotoluene (0.171 g, 1.00 mmol) and furfuryl acetate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **11** in 68% (0.156 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 6.55-6.50 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 154.2, 148.5, 134.7, 131.1, 129.8, 127.7, 127.1, 125.9, 112.3, 109.3, 58.2, 21.7, 20.9. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (230.26): C 73.03, H 6.13; found: C 73.14, H 6.17.

1-[5-(*o*-Tolyl)furan-2-yl]butan-1-one (12)

The reaction of 2-bromotoluene (0.171 g, 1.00 mmol) and 1-(furan-2-yl)butan-1-one (0.276 g, 2.00 mmol), affords **12** in 91% (0.208 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.80-7.75 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 4H), 6.66 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.78 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 189.3, 157.1, 151.6, 135.5, 131.3, 128.9, 128.8, 127.8, 126.1, 118.2, 110.5, 40.3, 21.7, 17.8, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (228.29): C 78.92, H 7.06; found: C 78.82, H 7.14.

5-(*o*-Tolyl)thiophene-2-carbonitrile (13)

The reaction of 2-bromotoluene (0.171 g, 1.00 mmol) and thiophene 2-carbonitrile (0.218 g, 2.00 mmol), affords **13** in 74% (0.147 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.35-7.10 (m, 4H), 7.00 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H),

2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 150.8, 137.4, 136.2, 131.7, 131.0, 130.3, 129.2, 126.7, 126.2, 114.2, 108.9, 20.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NS}$ (199.27): C 72.33, H 4.55; found: C 72.37, H 4.62.

2-Biphenyl-2-yl-5-*n*-butylfuran (**14**)

The reaction of 2-bromobiphenyl (0.233 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2.00 mmol), affords **14** in 39% (0.108 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45-7.20 (m, 8H), 5.84 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.55 (quint., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.32 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 155.7, 150.9, 142.3, 138.9, 130.6, 129.7, 129.0, 128.2, 127.4, 126.9, 126.7, 126.5, 109.6, 106.4, 30.0, 27.7, 22.2, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}$ (276.37): C 86.92, H 7.29; found: C 86.86, H 7.50.

2-Biphenyl-2-yl-5-*n*-butylthiophene (**15**)

The reaction of 2-bromobiphenyl (0.233 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2.00 mmol), affords **15** in 69% (0.202 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 8H), 6.55 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.63 (quint., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.40 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 146.1, 141.6, 140.5, 140.4, 133.5, 130.7, 130.2, 129.6, 127.9, 127.4, 127.3, 126.8, 126.5, 123.9, 33.6, 29.7, 22.1, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{S}$ (292.44): C 82.14, H 6.89; found: C 82.01, H 7.04.

5-Biphenyl-2-ylthiophene-2-carbonitrile (**16**)

The reaction of 2-bromobiphenyl (0.233 g, 1.00 mmol) and thiophene 2-carbonitrile (0.218 g, 2.00 mmol), affords **16** in 90% (0.235 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54-7.20 (m, 9H), 6.72 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 150.8, 141.1, 140.1, 137.0, 130.9, 130.7, 130.2, 129.4, 129.1, 128.2, 127.7,

127.5, 126.9, 114.2, 108.9. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₇H₁₁NS (261.34): C 78.13, H 4.24; found: C 78.10, H 4.37.

5-Biphenyl-2-yl-1-methylpyrrole-2-carbaldehyde (17)

The reaction of 2-bromobiphenyl (0.233 g, 1.00 mmol) and 1-methyl-2-formylpyrrole (0.219 g, 2.00 mmol), affords **17** in 41% (0.107 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.48 (s, 1H), 7.56-7.10 (m, 9H), 6.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 179.3, 143.5, 141.9, 140.4, 131.7, 131.6, 130.1, 129.5, 128.6, 128.3, 127.4, 127.3, 124.1, 111.8, 33.5. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₈H₁₅NO (261.32): C 82.73, H 5.79; found: C 82.61, H 5.68.

[2-(2-*n*-Propylthiazol-5-yl)-phenyl]-methanol (18)

The reaction of (2-bromophenyl)-methanol (0.187 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-propylthiazole (0.254 g, 2.00 mmol), affords **18** in 78% (0.182 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.50 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 3.90 (bs, 1H), 2.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.78 (sext., *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.7, 140.1, 139.0, 135.2, 130.6, 129.7, 128.6, 128.4, 127.4, 62.3, 35.0, 23.1, 13.5. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₃H₁₅NOS (233.33): C 66.92, H 6.48; found: C 67.00, H 6.55.

[2-(5-*n*-Butylfuran-2-yl)-phenyl]-methanol (19)

The reaction of (2-bromophenyl)-methanol (0.187 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2.00 mmol), affords **19** in 86% (0.198 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.70 (quint., *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.45 (sext., *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 156.5, 151.0, 136.6, 129.6, 129.0, 127.6, 127.3, 126.9, 109.3, 106.8, 64.0, 30.0, 27.7, 22.2, 13.7. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₅H₁₈O₂ (230.30): C 78.23, H 7.88; found: C 78.14, H 7.80.

Methyl 5-(2-hydroxymethylphenyl)-2-methyl-furan-3-carboxylate (20)

The reaction of (2-bromophenyl)-methanol (0.187 g, 1.00 mmol) and methyl 2-methylfuran-3-carboxylate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **20** in 81% (0.199 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.70-7.60 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.4, 158.9, 150.4, 136.9, 128.7, 128.5, 128.1, 127.7, 127.2, 115.0, 109.3, 63.5, 51.3, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (246.26): C 68.28, H 5.73; found: C 68.34, H 5.80.

5-(2-Hydroxymethylphenyl)furfurylacetate (**21**)

The reaction of (2-bromophenyl)-methanol (0.187 g, 1.00 mmol) and furfuryl acetate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **21** in 58% (0.143 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 153.7, 149.3, 137.2, 129.5, 129.2, 128.3, 127.9, 127.6, 112.6, 109.4, 64.0, 58.1, 20.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (246.26): C 68.28, H 5.73; found: C 68.14, H 5.58.

1-[5-(2-Hydroxymethylphenyl)-furan-2-yl]-butan-1-one (**22**)

The reaction of (2-bromophenyl)-methanol (0.187 g, 1.00 mmol) and 1-(furan-2-yl)butan-1-one (0.276 g, 2.00 mmol), affords **22** in 81% (0.198 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.81 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 189.3, 156.7, 151.8, 138.1, 129.5, 129.3, 128.1, 128.0, 127.9, 118.8, 110.7, 63.6, 40.2, 17.8, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.29): C 73.75, H 6.60; found: C 73.64, H 6.75.

[2-(5-*n*-Butylthiophen-2-yl)-phenyl]-methanol (**23**)

The reaction of (2-bromophenyl)-methanol (0.187 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2.00 mmol), affords **23** in 77% (0.190 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.25 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.73 (quint., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.50 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H),

0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 146.3, 138.7, 138.2, 133.8, 130.4, 128.6, 127.6, 127.5, 126.5, 124.3, 63.2, 33.6, 29.7, 22.2, 13.7. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{OS}$ (246.37): C 73.13, H 7.36; found: C 73.04, H 7.27.

5-(2-Hydroxymethylphenyl)thiophene-2-carbonitrile (24)

The reaction of (2-bromophenyl)-methanol (0.187 g, 1.00 mmol) and thiophene 2-carbonitrile (0.218 g, 2.00 mmol), affords **24** in 75% (0.161 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.65-7.50 (m, 2H), 7.50-7.25 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 149.3, 138.4, 137.6, 131.3, 130.6, 129.5, 129.4, 128.2, 127.3, 114.1, 109.3, 62.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}$ (215.27): C 66.95, H 4.21; found: C 66.87, H 4.01.

5-(2-Hydroxymethylphenyl)-1-methyl-2-acetylpyrrole (25)

The reaction of (2-bromophenyl)-methanol (0.187 g, 1.00 mmol) and 1-methyl-2-acetylpyrrole (0.247 g, 2.00 mmol), affords **25** in 65% (0.149 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 188.8, 140.8, 140.6, 131.4, 131.0, 130.5, 129.5, 128.2, 127.6, 119.7, 109.8, 62.9, 34.8, 27.4. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (229.27): C 73.34, H 6.59; found: C 73.51, H 6.67.

5-(2-Hydroxymethylphenyl)-1-methyl-2-formylpyrrole (26)

The reaction of (2-bromophenyl)-methanol (0.187 g, 1.00 mmol) and 1-methyl-2-formylpyrrole (0.219 g, 2.00 mmol), affords **26** in 67% (0.144 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.56 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.70 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 179.6, 141.9, 140.5, 132.3, 130.6, 129.6, 128.3, 127.6, 124.1, 111.2, 62.8, 33.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (215.25): C 72.54, H 6.09; found: C 72.60, H 6.04.

5-(2-Cyanomethylphenyl)-thiophene-2-carbonitrile (28)

The reaction of (2-bromophenyl)-acetonitrile (0.196 g, 1.00 mmol) and thiophene 2-carbonitrile (0.218 g, 2.00 mmol), affords **28** in 38% (0.085 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.51 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 148.0, 137.8, 131.6, 131.5, 130.4, 129.8, 128.8, 128.7, 127.6, 117.4, 113.7, 110.6, 22.4. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ (224.28): C 69.62, H 3.60; found: C 69.48, H 3.60.

5-(2-Diethoxymethylphenyl)-thiophene-2-carbonitrile (**29**)

The reaction of 1-bromo-2-diethoxymethylbenzene (0.187 g, 1.00 mmol) and thiophene 2-carbonitrile (0.218 g, 2.00 mmol), affords **29** in 56% (0.161 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.70-3.40 (m, 4H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 149.1, 137.3, 137.2, 131.2, 130.9, 129.2, 128.6, 127.9, 127.2, 114.2, 109.8, 99.4, 61.7, 15.1. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (287.38): C 66.87, H 5.96; found: C 66.74, H 5.99.

1-[5-(2-Diethoxymethylphenyl)-furan-2-yl]-butan-1-one (**30**)

The reaction of 1-bromo-2-diethoxymethylbenzene (0.187 g, 1.00 mmol) and 1-(furan-2-yl)butan-1-one (0.276 g, 2.00 mmol), affords **30** in 68% (0.215 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.80-3.50 (m, 4H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.81 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 189.4, 156.0, 152.2, 136.4, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 127.3, 118.5, 111.9, 99.2, 61.7, 40.4, 17.9, 15.2, 13.9. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (316.39): C 72.13, H 7.65; found: C 72.04, H 7.70.

2-Anthracen-9-yl-5-*n*-butylfuran (**31**)²⁴

The reaction of 9-bromoanthracene (0.257 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2.00 mmol), affords **31** in 80% (0.240 g) yield.

5-Anthracen-9-ylfurfurylacetate (**32**)

The reaction of 9-bromoanthracene (0.257 g, 1.00 mmol) and furfuryl acetate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **32** in 90% (0.284 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (s, 1H), 8.10-7.90 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 4H), 6.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 151.4, 149.9, 131.5, 131.3, 128.8, 128.5, 126.3, 126.1, 125.3, 125.1, 113.2, 111.9, 58.5, 21.0. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (316.35): C 79.73, H 5.10; found: C 79.81, H 5.01.

Methyl 5-anthracen-9-yl-2-methyl-furan-3-carboxylate (33)

The reaction of 9-bromoanthracene (0.257 g, 1.00 mmol) and methyl 2-methylfuran-3-carboxylate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **33** in 68% (0.215 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (s, 1H), 8.10-7.90 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.82 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.7, 159.8, 148.5, 131.6, 131.2, 129.0, 128.5, 126.4, 125.9, 125.4, 124.4, 114.6, 112.8, 51.5, 14.1. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (316.35): C 79.73, H 5.10; found: C 79.87, H 5.18.

1-(5-Anthracen-9-yl-furan-2-yl)-butan-1-one (34)

The reaction of 9-bromoanthracene (0.257 g, 1.00 mmol) and 1-(furan-2-yl)butan-1-one (0.276 g, 2.00 mmol), affords **34** in 88% (0.276 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 5H), 6.81 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.79 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 189.9, 154.8, 153.3, 131.4, 131.1, 129.6, 128.6, 126.8, 125.6, 125.6, 123.8, 117.8, 114.8, 40.5, 17.9, 13.9. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (314.38): C 84.05, H 5.77; found: C 84.00, H 5.74.

2-Anthracen-9-yl-5-*n*-butylthiophene (35)

The reaction of 9-bromoanthracene (0.257 g, 1.00 mmol) 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2.00 mmol), affords **35** in 88% (0.278 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 4H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.79 (quint., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.53 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 147.3, 136.2, 132.0, 131.4, 129.6,

129.2, 128.4, 127.8, 126.9, 125.9, 125.3, 124.1, 34.0, 30.1, 22.5, 14.1. Elemental analysis: calcd (%) for C₂₂H₂₀S (316.46): C 83.50, H 6.37; found: C 83.45, H 6.27.

5-Anthracen-9-ylthiophene-2-carbonitrile (36)

The reaction of 9-bromoanthracene (0.257 g, 1.00 mmol) and thiophene 2-carbonitrile (0.218 g, 2.00 mmol), affords **36** in 92% (0.262 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 147.4, 137.7, 131.5, 131.0, 129.9, 129.3, 128.6, 126.8, 125.5, 125.4, 125.1, 114.2, 111.0. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₉H₁₁NS (285.36): C 79.97, H 3.89; found: C 80.04, H 3.99.

5-Anthracen-9-yl-1-methylpyrrole-2-carbaldehyde (37)

The reaction of 9-bromoanthracene (0.257 g, 1.00 mmol) and 1-methyl-2-formylpyrrole (0.219 g, 2.00 mmol), affords **37** in 59% (0.168 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58-7.40 (m, 4H), 7.25 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 179.6, 140.4, 132.6, 131.6, 131.2, 128.8, 128.7, 126.7, 125.7, 125.5, 124.9, 124.3, 33.6. Elemental analysis: calcd (%) for C₂₀H₁₅NO (285.34): C 84.19, H 5.30; found: C 84.04, H 5.32.

1-(5-Anthracen-9-yl-1-methylpyrrol-2-yl)-ethanone (38)

The reaction of 9-bromoanthracene (0.257 g, 1.00 mmol) and 1-methyl-2-acetylpyrrole (0.246 g, 2.00 mmol), affords **38** in 60% (0.180 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 188.6, 138.7, 131.7, 131.5, 131.2, 128.6, 128.5, 126.5, 125.9, 125.5, 119.7, 111.8, 34.4, 27.4. Elemental analysis: calcd (%) for C₂₁H₁₇NO (299.37): C 84.25, H 5.72; found: C 84.09, H 5.80.

5-(2-Methylnaphthalen-1-yl)-2-*n*-propyl-thiazole (39)

The reaction of 1-bromo-2-methylnaphthalene (0.221 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-propylthiazole (0.254 g, 2.00 mmol), affords **39** in 88% (0.235 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.75 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 3.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.96 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172.1, 141.6, 136.3, 133.8, 133.0, 131.7, 128.7, 128.2, 127.7, 126.4, 126.3, 125.3, 125.0, 35.4, 23.2, 20.9, 13.6. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NS}$ (267.39): C 76.36, H 6.41; found: C 76.25, H 6.30.

2-*n*-Butyl-5-(2-methylnaphthalen-1-yl)-furan (40)

The reaction of 1-bromo-2-methylnaphthalene (0.221 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2.00 mmol), affords **40** in 92% (0.243 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92-7.80 (m, 3H), 7.50-7.40 (m, 3H), 6.42 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.78 (quint., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.51 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 156.2, 149.1, 136.2, 133.4, 132.0, 128.6, 128.5, 127.8, 127.7, 126.2, 125.7, 124.9, 111.1, 105.7, 30.4, 27.8, 22.2, 20.8, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$ (264.36): C 86.32, H 7.63; found: C 86.31, H 7.80.

Methyl 2-methyl-5-(2-methylnaphthalen-1-yl)-furan-3-carboxylate (41)

The reaction of 1-bromo-2-methylnaphthalene (0.221 g, 1.00 mmol) and methyl 2-methylfuran-3-carboxylate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **41** in 72% (0.202 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90-7.73 (m, 3H), 7.50-7.38 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.6, 159.0, 149.0, 136.6, 133.1, 131.8, 129.2, 128.4, 127.8, 126.5, 126.2, 125.2, 125.1, 114.2, 111.2, 51.3, 20.7, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (280.32): C 77.12, H 5.75; found: C 77.04, H 5.64.

5-(2-Methylnaphthalen-1-yl)-9-ylfurfurylacetate (42)

The reaction of 1-bromo-2-methylnaphthalene (0.221 g, 1.00 mmol) and furfuryl acetate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **42** in 61% (0.171 g) yield. ^1H NMR (300 MHz,

CDCl₃): δ 7.90-7.73 (m, 3H), 7.50-7.38 (m, 3H), 6.63 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 152.0, 149.1, 136.5, 133.1, 131.9, 129.0, 128.5, 127.8, 126.9, 126.4, 125.4, 125.0, 111.5, 111.4, 58.3, 20.9, 20.7. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₈H₁₆O₃ (280.32): C 77.12, H 5.75; found: C 77.07, H 5.61.

1-[5-(2-Methylnaphthalen-1-yl)-furan-2-yl]-butan-1-one (43)

The reaction of 1-bromo-2-methylnaphthalene (0.221 g, 1.00 mmol) and 1-(furan-2-yl)butan-1-one (0.276 g, 2.00 mmol), affords **43** in 90% (0.250 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.80 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 6.62 (d, J = 3.8 Hz), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.80 (sext., J = 7.5 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 189.7, 155.5, 152.7, 136.7, 132.9, 131.8, 129.7, 128.4, 127.9, 126.7, 125.9, 125.2, 124.9, 117.6, 113.3, 40.3, 20.7, 17.8, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₉H₁₈O₂ (278.35): C 81.99, H 6.52; found: C 82.04, H 6.41.

2-Diethoxymethyl-5-(2-methylnaphthalen-1-yl)-furan (44)

The reaction of 1-bromo-2-methylnaphthalene (0.221 g, 1.00 mmol) and 2-diethoxymethylfuran (0.340 g, 2.00 mmol), affords **44** in 79% (0.245 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.70 (m, 3H), 7.50-7.35 (m, 3H), 6.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.85-3.60 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 151.7, 150.9, 136.5, 133.4, 131.9, 128.9, 128.5, 127.8, 127.2, 126.4, 125.5, 125.0, 111.1, 109.0, 96.4, 61.2, 20.8, 15.2. Elemental analysis: calcd (%) for C₂₀H₂₂O₃ (310.39): C 77.39, H 7.14; found: C 77.24, H 7.10.

[5-(2-Methylnaphthalen-1-yl)-furan-2-yl]-methanol (45)

The reaction of 1-bromo-2-methylnaphthalene (0.221 g, 1.00 mmol) and furan-2-ylmethanol (0.196 g, 2.00 mmol), affords **45** in 68% (0.162 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.70 (m, 3H), 7.50-7.35 (m, 3H), 6.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 153.9, 151.3, 136.5, 133.3, 132.0, 129.0, 128.5, 127.9, 127.2, 126.5, 125.5, 125.1, 111.4, 108.7,

57.7, 20.8. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₆H₁₄O₂ (238.28): C 80.65, H 5.92; found: C 80.65, H 6.01.

2-*n*-Butyl-5-(2-methylnaphthalen-1-yl)-thiophene (46)

The reaction of 1-bromo-2-methylnaphthalene (0.221 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2.00 mmol), affords **46** in 93% (0.261 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.73 (m, 3H), 7.50-7.38 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.79 (quint., *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.53 (sext., *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 146.4, 137.2, 135.9, 134.2, 131.8, 130.8, 128.3, 128.1, 127.6, 127.4, 126.1, 126.0, 124.8, 123.8, 33.8, 29.9, 22.3, 21.0, 12.9. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₉H₂₀S (280.43): C 81.38, H 7.19; found: C 81.45, H 7.14.

5-(2-Methylnaphthalen-1-yl)-2-ylthiophene-2-carbonitrile (47)

The reaction of 1-bromo-2-methylnaphthalene (0.221 g, 1.00 mmol) and thiophene 2-carbonitrile (0.218 g, 2.00 mmol), affords **47** in 68% (0.169 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.68 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 4H), 6.85 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.3, 137.7, 136.1, 133.3, 131.7, 129.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.2, 126.8, 125.4, 124.9, 114.1, 110.2, 20.8. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₆H₁₁NS (249.33): C 77.07, H 4.45; found: C 77.14, H 4.37.

2-*n*-Butyl-5-(2,6-dimethylphenyl)-furan (49)

The reaction of 2-bromo-1,3-dimethylbenzene (0.185 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2.00 mmol), affords **49** in 40% (0.091 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.66 (quint., *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.43 (sext., *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.6, 150.0, 138.3, 128.2, 127.5, 127.4, 109.7, 105.4, 30.4, 27.7, 22.2, 20.7, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₉H₂₀O (228.33): C 84.16, H 8.83; found: C 84.01, H 8.90.

Methyl 2-methyl-5-(2,6-dimethylphenyl)-furan-3-carboxylate (50)

The reaction of 2-bromo-1,3-dimethylbenzene (0.185 g, 1.00 mmol) and methyl 2-methylfuran-3-carboxylate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **50** in 57% (0.139 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.6, 158.4, 149.9, 138.3, 129.8, 128.7, 127.4, 113.9, 109.7, 51.2, 20.5, 13.7. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.29): C 73.75, H 6.60; found: C 73.84, H 6.74.

5-(2,6-Dimethylphenyl)-9-ylfurfurylacetate (51)

The reaction of 2-bromo-1,3-dimethylbenzene (0.185 g, 1.00 mmol) and furfuryl acetate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **51** in 56% (0.137 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 152.9, 148.5, 138.3, 130.6, 128.7, 127.5, 111.3, 110.2, 58.3, 20.8, 20.6.

Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.29): C 73.75, H 6.60; found: C 73.81, H 6.81.

1-[5-(2,6-Dimethylphenyl)-furan-2-yl]-butan-1-one (52)

The reaction of 2-bromo-1,3-dimethylbenzene (0.185 g, 1.00 mmol) and 1-(furan-2-yl)butan-1-one (0.276 g, 2.00 mmol), affords **52** in 71% (0.172 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.77 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 189.7, 156.4, 152.2, 138.2, 129.7, 129.3, 127.6, 117.6, 112.1, 40.3, 20.5, 17.9, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (242.31): C 79.31, H 7.49; found: C 79.10, H 7.29.

2-*n*-Butyl-5-(2,6-dimethylphenyl)-thiophene (53)

The reaction of 2-bromo-1,3-dimethylbenzene (0.185 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2.00 mmol), affords **53** in 35% (0.085 g) yield. ^1H NMR (300

MHz, CDCl₃): δ 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.80 (quint., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.54 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 145.7, 138.6, 138.5, 134.6, 127.8, 127.1, 125.8, 123.7, 33.8, 29.8, 22.2, 20.8, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₆H₂₀S (244.40): C 78.63, H 8.25; found: C 78.60, H 8.41.

2-(5-Butyrylfuran-2-yl)-3-methylbenzonitrile (54)

The reaction of 2-bromo-3-methylbenzonitrile (0.196 g, 1.00 mmol) and 1-(furan-2-yl)butan-1-one (0.276 g, 2.00 mmol), affords **54** in 92% (0.233 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.73 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 189.6, 152.9, 152.3, 139.0, 135.3, 132.1, 131.4, 129.4, 118.1, 117.4, 114.0, 112.6, 40.4, 21.0, 17.6, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₆H₁₅NO₂ (253.30): C 75.87, H 5.97; found: C 75.67, H 5.99.

2-(5-Diethoxymethyl-furan-2-yl)-3-methyl-benzonitrile (55)

The reaction of 2-bromo-3-methylbenzonitrile (0.196 g, 1.00 mmol) and 2-diethoxymethylfuran (0.340 g, 2.00 mmol), affords **55** in 93% (0.265 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.68 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 152.8, 148.7, 138.7, 134.9, 133.4, 131.2, 128.4, 118.5, 112.5, 112.4, 109.6, 96.2, 61.3, 21.0, 15.1. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₇H₁₉NO₃ (285.34): C 71.56, H 6.71; found: C 71.69, H 6.71.

5-(2-Cyano-6-methylphenyl)furfurylacetate (56)

The reaction of 2-bromo-3-methylbenzonitrile (0.196 g, 1.00 mmol) and furfuryl acetate (0.280 g, 2.00 mmol), affords **56** in 90% (0.230 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 150.3, 149.6, 138.6, 135.0, 133.0, 131.3, 128.5, 118.5,

112.8, 112.3, 111.9, 57.9, 21.0, 20.9. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{15}H_{13}NO_3$ (255.27): C 70.58, H 5.13; found: C 70.62, H 5.10.

5-(2-Cyano-6-methylphenyl)-thiophene-2-carbonitrile (57)

The reaction of 2-bromo-3-methylbenzonitrile (0.196 g, 1.00 mmol) and thiophene 2-carbonitrile (0.218 g, 2.00 mmol), affords **57** in 91% (0.204 g) yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 144.8, 139.5, 137.7, 134.9, 134.7, 130.9, 129.9, 129.0, 117.4, 114.4, 113.6, 111.4, 20.7. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{13}H_8N_2S$ (224.28): C 69.62, H 3.60; found: C 69.70, H 3.71.

2-(5-Butylthiophen-2-yl)-3-methylbenzonitrile (58)

The reaction of 2-bromo-3-methylbenzonitrile (0.196 g, 1.00 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2.00 mmol), affords **58** in 93% (0.237 g) yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.73 (quint., $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.43 (sext., $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.9, 139.4, 138.3, 134.5, 134.4, 130.7, 128.3, 128.2, 124.2, 118.4, 114.6, 33.7, 29.8, 22.3, 20.9, 13.9. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{16}H_{17}NS$ (255.38): C 75.25, H 6.71; found: C 75.14, H 6.58.

2-(5-Formyl-1-methylpyrrol-2-yl)-3-methylbenzonitrile (59)

The reaction of 2-bromo-3-methylbenzonitrile (0.196 g, 1.00 mmol) and 1-methyl-2-formylpyrrole (0.219 g, 2.00 mmol), affords **59** in 52% (0.117 g) yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.64 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179.9, 140.2, 138.1, 134.5, 134.4, 132.8, 130.6, 129.7, 124.0, 117.3, 114.8, 111.5, 33.4, 19.9. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{14}H_{12}N_2O$ (224.26): C 74.98, H 5.39; found: C 74.87, H 5.50.

Crystal and structure refinement data for L5.

Compound	L5
Empirical formula	C ₄₈ H ₅₇ FeP ₃
Formula weight	782.7
Temperature (K)	115(2)
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	10.9039(2)
<i>b</i> (Å)	19.1076(3)
<i>c</i> (Å)	21.2153(3)
β (°)	107.468(1)
Volume (Å ³)	4216.31(12)
<i>Z</i>	4
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.233
μ (mm ⁻¹)	0.504
<i>F</i> (000)	1664
sin(θ)/ λ max (Å ⁻¹)	0.65
Index ranges	<i>h</i> : -14; 14 <i>k</i> : -24; 24 <i>l</i> : -27; 27
Reflections Collected (= RC)	17825
Independent RC (=IRC) [<i>R</i> _{int}]	9592 [R(int) = 0.0288]
IRCGT = RC and [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	8328
Data / restraints / parameters	9592 / 0 / 479
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 ^a = 0.0435, <i>wR</i> 2 ^b = 0.0858
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 ^a = 0.0535, <i>wR</i> 2 ^b = 0.0909
Goodness-of-fit ^c on <i>F</i> ²	1.080
Largest difference	

peak and hole ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0.383 and -0.293
CCDC deposition no.	667811

^a $R1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}$, ^b $wR2 = \frac{[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{[\sum w(F_o^2)^2]}^{1/2}$ where
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2 + (0.0129P)^2 + 5.6255P)]$,
^c $S = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (N_o - N_v)]^{1/2}$.

Chapitre III

Un Système Palladium/Triphosphine pour l'Arylation Directe d'Hétéroaromatiques par des Chlorures d'Aryle avec une Faible Charge en Catalyseur

INTRODUCTION

Depuis les premiers travaux de Ohta et de ses collaborateurs,¹ sur l'activation de liaisons C-H d'hétéroaromatiques par des catalyseurs de palladium, de nombreuses équipes ont décrit l'utilisation de dérivés bromés, iodés, triflates, mésylates et tosylates, sulfamates et phosphates, sels d'iodures, et de trifluoroborates de potassium comme réactifs de couplage.² Les chlorures d'aryle restent des partenaires de couplage particulièrement peu communs. Pourtant, parmi les composés halogénés et pseudohalogénés, les chlorures d'aryle sont de fait la classe de substrat la plus utile puisque leur accès est aisé, leur prix souvent faible et qu'une large diversité de composés est accessible. Ils sont aussi intéressants du point de vue de l'économie atomique de la réaction puisqu'ils sont bien plus légers que les bromures ou iodures d'aryle. Malgré tout, les chlorures d'aryle sont le plus souvent non réactifs dans les conditions employées pour faire le couplage avec d'autres composés de départ plus réactifs, tels que les iodures ou bromures d'aryle. Il serait donc intéressant de trouver un système catalytique permettant la réaction d'arylation directe catalysée au palladium de composés hétéroaromatiques par des chlorures d'aryle. Une faible quantité de catalyseur serait une option appréciable afin de minimiser le coût de la réaction.

¹ A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1951.

² (a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; (b) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200 ; (c) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173 ; (d) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, *2008*, 949 ; (e) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269 ; (f) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447 ; (g) J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20 ; (h) C. Fischmeister, H. Doucet, *Green Chem.* **2011**, *13*, 741.

Nous nous sommes donc intéressés dans ce chapitre à l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des chlorures d'aryle en présence d'une faible quantité de catalyseur.

1. Etude bibliographique

Malgré le fait que l'arylation directe d'hétérocycles par des complexes du palladium soit étudiée depuis de nombreuses années, peu de publications font état de l'utilisation de chlorures d'aryle, dû à la faible réactivité de ces derniers. L'étape limitante supposée de la réaction serait l'addition oxydante, puisque la liaison Cl-C est bien plus forte que la liaison Br-C. Pour réussir une telle réaction, il faudrait donc favoriser cette étape, comme par exemple en utilisant des ligands riches en électrons.

Plusieurs publications décrivent l'arylation directe par des chlorures d'aryle de manière intramoléculaire,³ mais ce type de réaction nécessite souvent des conditions de réactions plus douces et se fait donc de manière plus aisée (Schéma 1). On peut néanmoins noter que malgré des conditions plus favorables pour la réaction, des quantités importantes de catalyseurs (1-10 mol%) ainsi que des ligands riches en électrons sont utilisés.

³ (a) M. Smet, J. Van Dijk, W. Dehaen, *Synlett* **1999**, 1999, 495 ; (b) L.-C. Campeau, P. Thansandote, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1857 ; (c) L.-C. Campeau, P. Thansandote, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1857 ; (d) L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581 ; (e) R. B. Bedford, M. Betham, J. P. Charmant, A. L. Weeks, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6038.

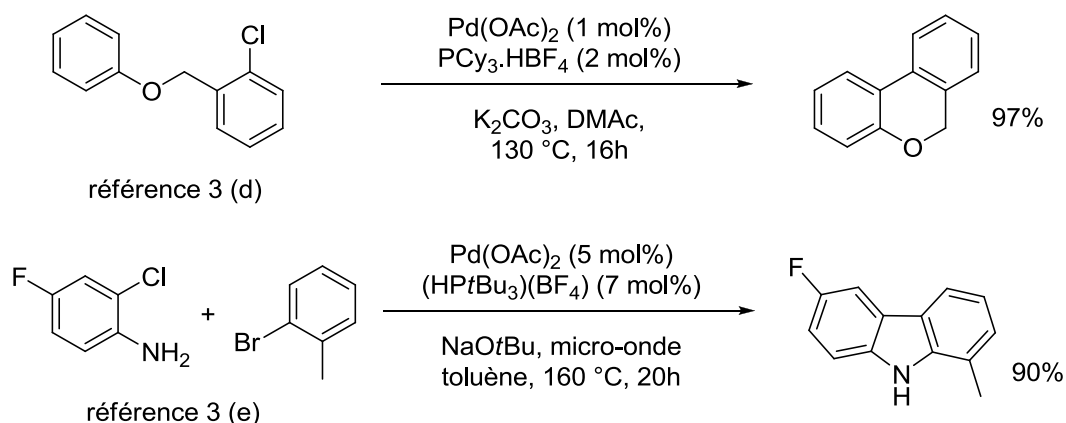


Schéma 1

Quelques publications se focalisant principalement sur les bromures ou les iodures d'aryle, ont décrit parfois des résultats avec l'utilisation de chlorures d'aryle.⁴ Néanmoins on peut remarquer que dans la grande majorité de ces publications, malgré l'utilisation de ligands riches en électrons, là encore d'importantes quantités de palladium et de ligand ont été utilisées (de l'ordre de 5 mol%). De plus, la réaction a été effectuée, la plupart du temps, avec des composés hétéroaromatiques thiazoles ou benzoxazoles, plus réactifs que les dérivés du furane ou du thiophène.

Quelques publications traitent uniquement de l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des chlorures d'aryle. Oshima et son équipe ont décrit en 2007 l'arylation de composés 1,2,3-triazoles par des chlorures d'aryle, utilisant de l'acétate de palladium et un ligand riche en électrons comme système catalytique (Schéma 2). Ils utilisent K_2CO_3 comme base ainsi qu'un mélange de solvant peu usuel de toluène et DMF. Mais leur principale innovation vient de l'utilisation d'un mode de chauffage aux micro-ondes, qui permet des temps de réaction très courts, de

⁴ (a) F. Derridj, S. Djebbar, O. Benali-Baitich, H. Doucet, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 135 ; (b) T. Martin, C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2909 ; (c) C. Verrier, T. Martin, C. Hoarau, F. Marsais, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7383 ; (d) B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1826 ; (e) I. Ozdemir, Y. Gök, Ö. Özeroğlu, M. Kaloğlu, H. Doucet, C. Bruneau, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2010, 1798 ; (f) N. A. Strotman, H. R. Chobanian, Y. Guo, J. He, J. E. Wilson, *Org. Lett.* **2010**, 16, 3576 ; (g) Y. L. Choi, H. Lee, B. T. Kim, K. Choi, J.-N. Heo, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2041 ; (h) P. V. Kumar, W.-S. Lin, J.-S. Shen, D. Nandi, H. M. Lee, *Organometallics* **2011**, 30, 5160 ; (i) L. Ackermann, S. Barfüsser, C. Kornhaass, A. R. Kapdi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3082.

l'ordre de 15 mn. Ils ont obtenu de très bons rendements pour quelques substrats avec seulement 0,5 mol% de catalyseur.⁵

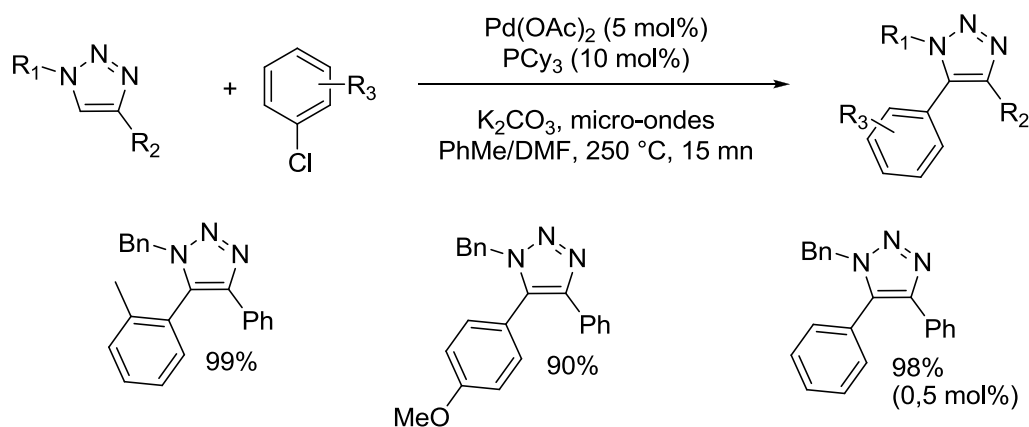


Schéma 2

La même année, Doucet et Gottumukkala ont décrit des résultats, sur l'arylation directe de thiazoles en position C5 uniquement par des chlorures d'aryle. Ils ont utilisé $PdCl(dppb)(C_3H_5)$ comme catalyseur, KOAc ou NaOAc comme base, dans le DMAc pendant 15h à 150 °C (Schéma 3). De très bons rendements sont obtenus avec une quantité de catalyseur de 1 mol %. Avec ce catalyseur, seul des chlorures d'aryle pauvres en électrons peuvent être utilisés.⁶

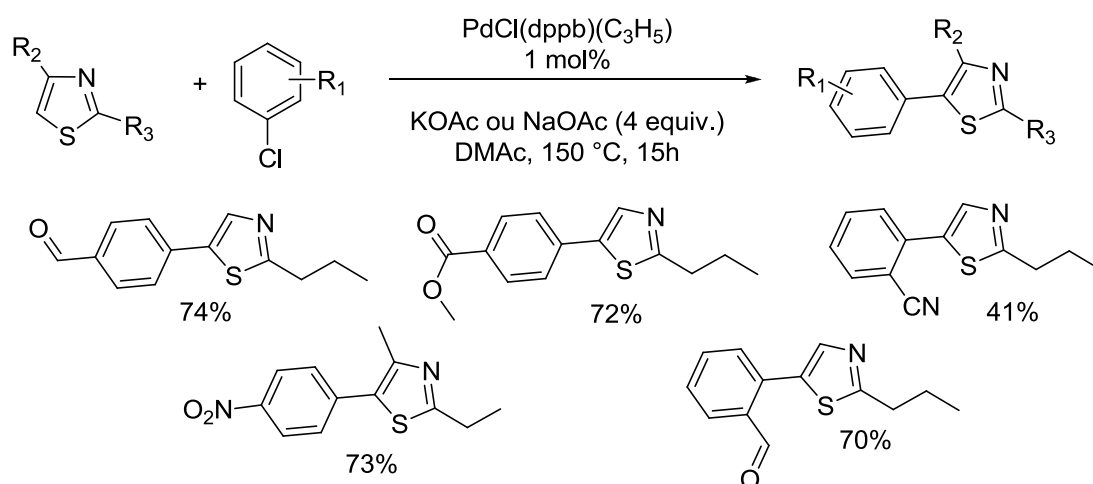


Schéma 3

⁵ M. Iwasaki, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1430.

⁶ A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3629.

Toujours en 2007, Daugulis et son équipe ont démontré qu'un système Pd(OAc)₂ associé à un ligand phosphine riche en électrons et encombré comme le BuAd₂P a permis l'arylation directe d'hétéroaromatiques variés par des chlorures d'aryle (Schéma 4). Ils ont utilisé une base peu usuelle, K₃PO₄. Des chlorures d'aryle riches et pauvres en électrons ont réagi et une grande variété d'hétéroaromatiques a été testée, notamment l'arylation directe de la caféine.⁷

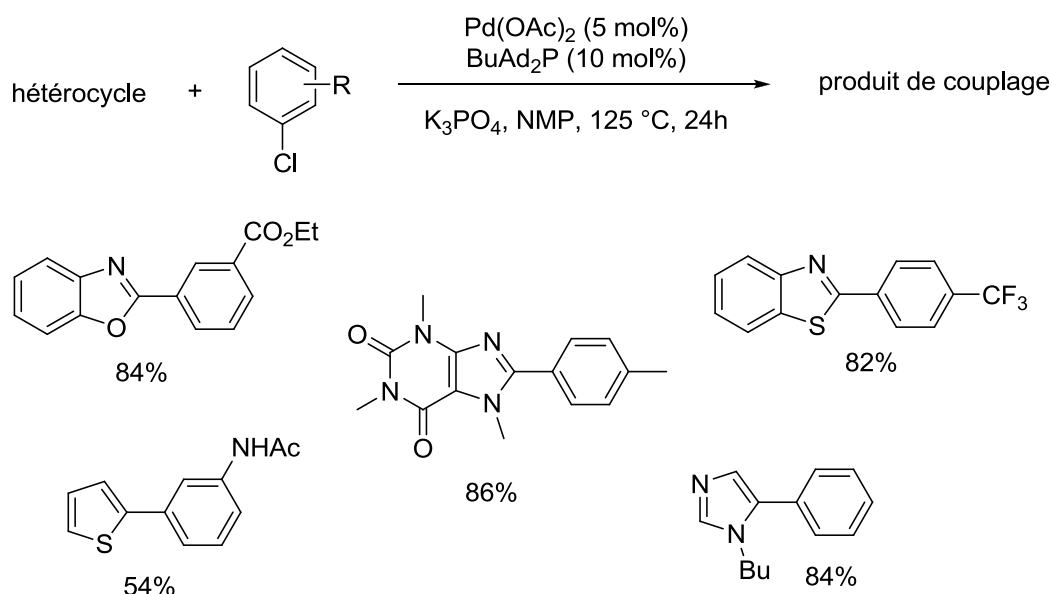


Schéma 4

Ackermann et ses collaborateurs ont publié un an plus tard des résultats sur l'arylation du 1,2,3-triazole (Schéma 5). Ils ont repris les mêmes conditions de réaction que pour la publication de Oshima (acétate de palladium, ligand tricyclohexyle phosphine, K₂CO₃) mais ont effectué la réaction par chauffage traditionnel, à des températures allant de 105 à 120 °C. Ils ont constaté qu'il leur faut utiliser légèrement moins de catalyseur et que de très bons rendements sont alors obtenus en 18 à 24h. Avec ce système catalytique, même des chlorures d'aryle riches en électrons, tels que le 4-chloroanisole, ont réagi.⁸

⁷ H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449.

⁸ L. Ackermann, R. Vicente, R. Born, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 741.

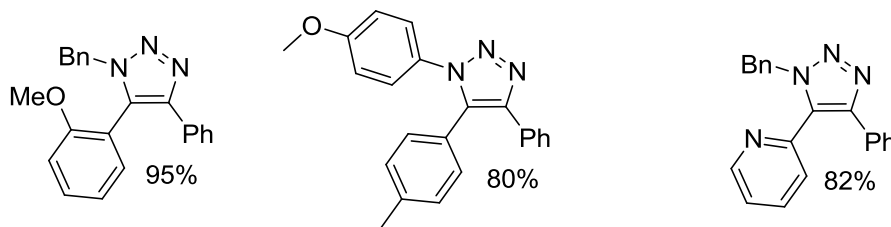
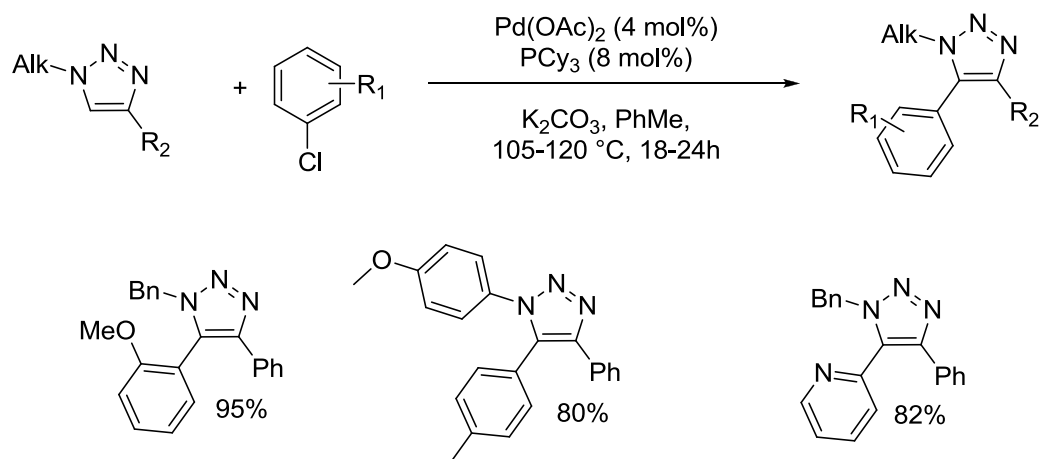


Schéma 5

En 2009, Doucet et son équipe ont publié l'arylation directe par des chloropyridines de plusieurs hétéroaromatiques (Schéma 6). Ils ont utilisé alors des conditions similaires à la première publication sur l'arylation de thiazoles, mais avec une charge en catalyseur légèrement plus élevée.⁹

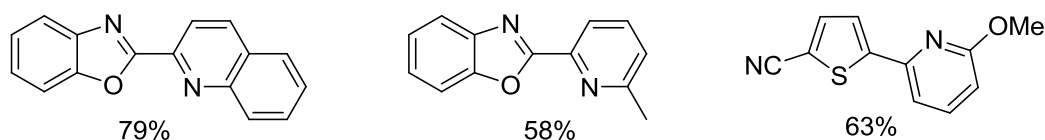
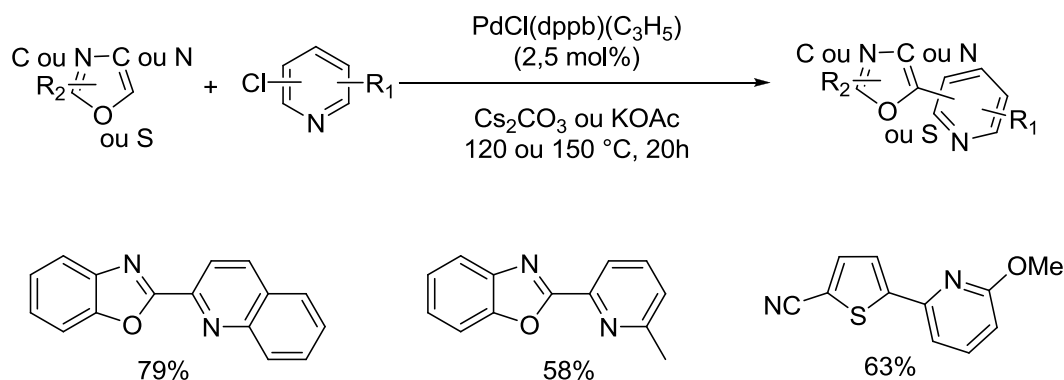
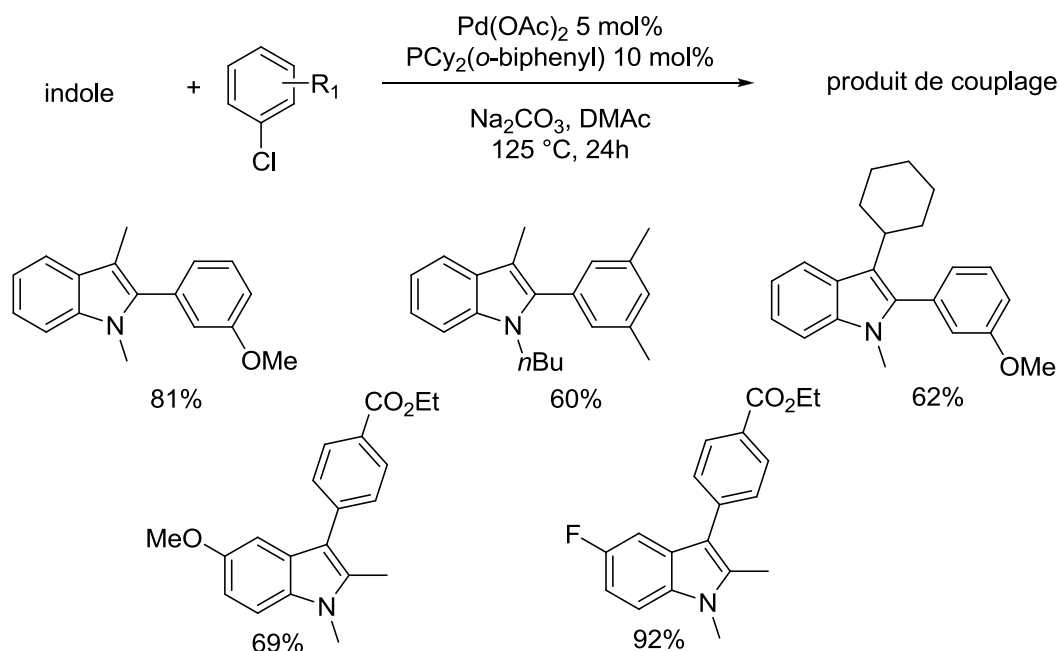


Schéma 6

En 2011, Daugulis et ses collaborateurs ont publié un article relatif à l'arylation directe d'indoles, substitués soit en position 1 et 3, soit en position 1 et 2, par des chlorures d'aryle (Schéma 7). De l'acétate de palladium et un ligand riche en électrons et encombré stériquement ont été utilisés à hauteur de 5 et 10 mol% respectivement. Les réactions ont été chauffées à 125 °C pendant 24h et on peut noter l'utilisation de Na_2CO_3 qui est une base habituellement moins réactive que sa

⁹ F. Derridj, J. Roger, F. Geneste, S. Djebbar, H. Doucet, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 455.

forme au potassium. Malgré des rendements obtenus parfois faibles, c'est la première fois qu'une publication traite en grande majorité de l'utilisation de chlorures d'aryle riches en électrons, habituellement non ou très peu réactifs.¹⁰



Enfin, en 2012, Lan et ses collaborateurs ont publié des travaux sur l'arylation directe d'indolizines substituées en position 3 (Schéma 8). Ils ont utilisé pour cela de 5 à 10 mol% du couple $\text{Pd(OAc)}_2/\text{PCy}_3$, Cs_2CO_3 comme base, dans le toluène à 130 °C pendant 24h. Ils ont procédé ensuite à la caractérisation des propriétés UV et de fluorescence de chaque composé obtenu, montrant par là l'intérêt de ce type de réaction pour la synthèse de matériaux moléculaires.¹¹

¹⁰ E. T. Nadres, A. Lazareva, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 471.

¹¹ B. Liu, Z. Wang, N. Wu, M. Li, J. You, J. Lan, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1599.

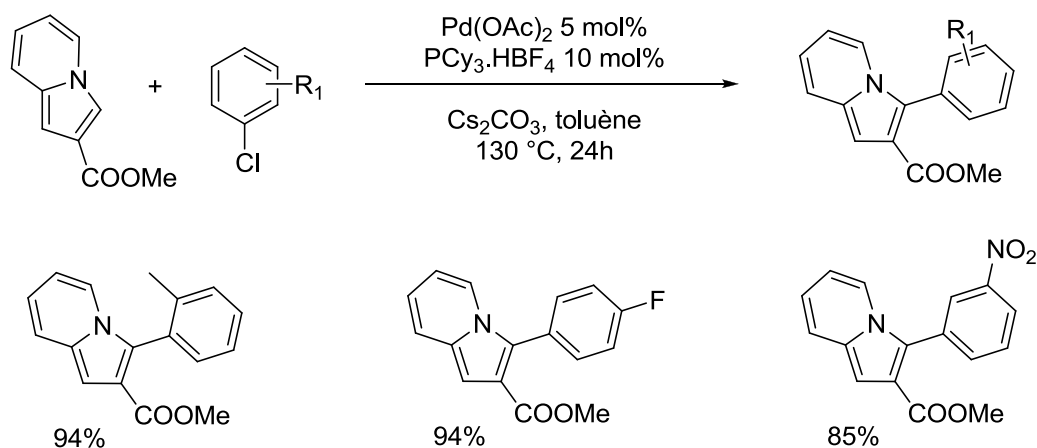


Schéma 8

En résumé, on peut remarquer que ces exemples décrivent l'utilisation de ligands riches en électrons comme PCy₃ ou PCy₂(*o*-biphényl), ainsi que de ligands bidentes comme dppb (1,4-bis(diphénylphosphino)butane). De plus, les réactions réalisées sont dans la grande majorité des cas effectuées sur des hétéroaromatiques tels que les thiazoles, benzoxazoles, 1,2,3-triazoles. En général, des quantités de catalyseurs de l'ordre de 1-5 mol% sont utilisées, ce qui peut poser des problèmes de purification des produits obtenus et est peu attractif pour l'industrie, en permanente recherche de réduction des coûts de production.

Il serait donc intéressant de trouver un système catalytique plus efficace pour l'arylation directe de composés hétéroaromatiques par des chlorures d'aryle. L'utilisation de ligands bi- ou tridentes serait opportune afin de vérifier l'activité catalytique de tels ligands pour ce couplage. Une optimisation de la structure des ligands pour les rendre riches en électrons afin de favoriser l'addition oxydante du chlorure d'aryle sera nécessaire. Pour finir, l'utilisation d'une faible quantité de catalyseur permettrait à la réaction d'être plus attractive d'un point de vue économique et de l'environnement.

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Etude des ligands et des conditions expérimentales

Les ligands ferrocéniques sont des ligands riches en électrons grâce à leur ossature de ferrocène. Ils ont déjà fait la preuve de leur utilité dans de nombreuses réactions de type couplage croisés.¹² Une première étude de l'activité de ces ligands avait démontré leur utilité pour des réactions d'arylation directe avec des bromures d'aryle peu réactifs.¹³ Cette étude a démontré la supériorité des ligands triphosphine ferrocéniques comparativement aux mono-, di- et tétraphosphine en termes d'efficacité. Nous avons donc eu pour idée de modifier ces ligands afin de les rendre plus actifs pour la réaction d'arylation directe, avec des chlorures d'aryle cette fois-ci. Le professeur J.-C. Hierso et son équipe ont synthétisé cinq ligands ferrocéniques di- ou triphosphine **L1** à **L5** (Schéma 9) plus ou moins riches en électrons. Nous les avons testés pour cette réaction afin de mettre au point une méthode de catalyse au palladium plus efficace et durable pour l'arylation d'hétéroaromatiques par des chlorures d'aryle.

¹² (a) J.-C. Hierso, A. Fihri, R. Amardeil, P. Meunier, H. Doucet, M. Santelli, V. V. Ivanov, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3473 ; (b) A. Fihri, J.-C. Hierso, A. Vion, D. H. Nguyen, M. Urrutigoity, P. Kalck, R. Amardeil, P. Meunier, *Adv. Synth. & Catal.* **2005**, *347*, 1198 ; (c) J.-C. Hierso, A. Fihri, R. Amardeil, P. Meunier, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9759 ; (d) J.-C. Hierso, M. Beaupérin, P. Meunier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 3767.

¹³ J. Roger, S. Mom, M. Beaupérin, S. Royer, P. Meunier, V. V. Ivanov, H. Doucet, J.-C. Hierso, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 296.

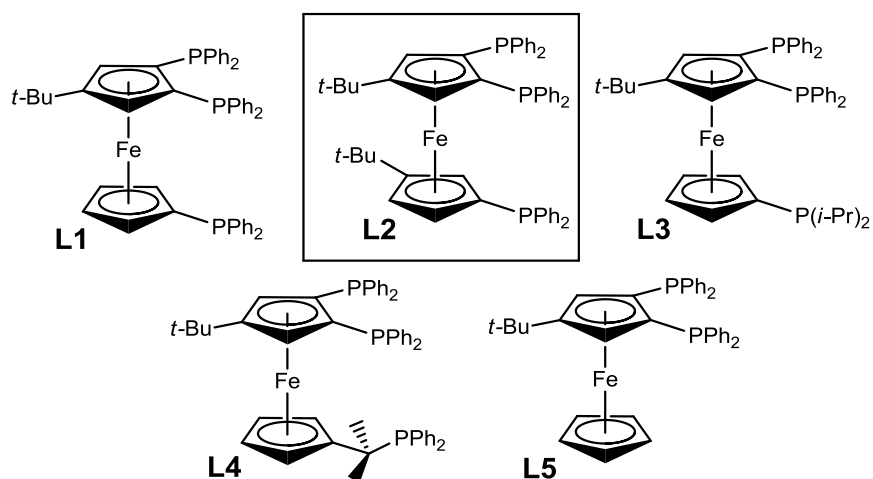


Schéma 9

Dans la précédente publication,¹³ il a été déterminé que la triphosphine **L1** était efficace pour l'activation de liaisons C-Br peu réactives, mais inefficace avec la 4-chloroacétophénone. Nous avons donc testé les différents ligands ferrocéniques **L1-L5**, afin de déterminer lequel serait le plus efficace pour le couplage du 1-méthylpyrrol-2-carboxaldéhyde avec le 4-chlorobenzonitrile et la 4-chloropropiophénone (Schéma 10, Tableau 1). Sans complexe de palladium, aucun produit de couplage n'a été obtenu, justifiant clairement l'utilisation du palladium pour la réaction (Tableau 1, entrée 1). Avec Pd(OAc)₂ ou PdCl₂ seul, de mauvais rendements ont été obtenus (Tableau 1, entrées 2, 3 et 17). Avec les conditions de réactions précédemment utilisées par Otha ($\{Pd(PPh_3)_4\}$),¹ McClure (PdCl₂/PCy₃),¹⁴ et Fagnou (Pd(OH)₂/C),¹⁵ de mauvais rendements, voire pas de produit, ont été obtenus (Tableau 1, entrées 5-7). De même pour un complexe facile d'accès comme le PdCl(dppb)(C₃H₅), qui est efficace pour ce type de réaction avec des bromures d'aryle, des rendements de 46 et 18% ont été obtenus respectivement (Tableau 1, entrées 4 et 17). Nous avons ensuite comparé les ligands ferrocéniques **L1** à **L5** entre eux et avons observé que les ligands **L1**, **L3** et **L5** conduisent à des rendements moyens à faibles (Tableau 1, entrées 8, 10, 12, 18, 20, et 22). Les ligands donnant les meilleurs rendements sont le **L2** et le **L4**, qui ont conduit à des rendements

¹⁴ M. S. McClure, B. Glover, E. McSorley, A. Millar, M. H. Osterhout, F. Roschangar, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1677.

¹⁵ M. Parisien, D. Valette, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578.

quantitatifs en **6**, en utilisant 1 mol% de catalyseur, avec le 4-chlorobenzonitrile (Tableau 1, entrées 9 et 11). La différence entre les deux ligands a pu être établie en diminuant la quantité de catalyseur jusqu'à 0,2 mol% pour le 4-chlorobenzonitrile, puisque le ligand **L2** a donné un rendement de 62% contre 47% pour le ligand **L4** (Tableau 1, entrées 13 et 14). Une différence notable a aussi été observée avec la 4-chloropropiophénone, un meilleur rendement étant obtenu avec le ligand **L2**, et ce, même avec 0,5 mol% de catalyseur (Tableau 1, entrées 19 et 21). Il est à noter que même avec 0,5 mol% de ligand **L2** associées à du Pd(OAc)₂, un très bon rendement en produit **7** est obtenu, de 81% (Tableau 1, entrée 23). Enfin, on peut remarquer que sans bromure de tétrabutylammonium, même avec le ligand **L2**, un très faible rendement est obtenu (Tableau 1, entrée 9b).

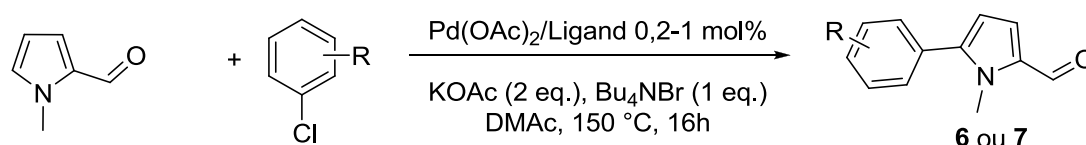
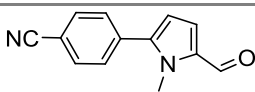
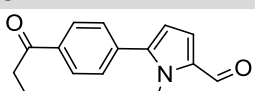


Tableau 1. Effet de la structure du ligand sur l'activité catalytique.^[a]

Entrée	Catalyseur (mol%)	Chlorure d'aryle	Produit	Rendement ^[b]
1	Sans	4-CN		0%
			6	
2	Pd(OAc) ₂ (1)	4-CN	6	13%
3	PdCl ₂ (1)	4-CN	6	21%
4	PdCl(C ₃ H ₅)-dppb (1)	4-CN	6	46%
5	Pd(OH) ₂ -C	4-CN	6	0%
6	Pd[PPh ₃] ₄	4-CN	6	0%
7	PdCl ₂ -PCy ₃	4-CN	6	0%
8	Pd(OAc) ₂ - 1 (1)	4-CN	6	55%
9	Pd(OAc) ₂ - 2 (1)	4-CN	6	95%
9b	Pd(OAc) ₂ - 2 (1)	4-CN	6	2% ^[c]
10	Pd(OAc) ₂ - 3 (1)	4-CN	6	68%
11	Pd(OAc) ₂ - 4 (1)	4-CN	6	99%
12	Pd(OAc) ₂ - 5 (1)	4-CN	6	63%
13	Pd(OAc) ₂ - 2 (0,2)	4-CN	6	62%
14	Pd(OAc) ₂ - 4 (0,2)	4-CN	6	47%
15	Sans	4-COEt		0%

			7	
16	Pd(OAc) ₂ (1)	4-COEt	7	2%
17	PdCl(C ₃ H ₅)-dppb (1)	4-COEt	7	18%
18	Pd(OAc) ₂ - 1 (1)	4-COEt	7	0%
19	Pd(OAc) ₂ - 2 (1)	4-COEt	7	99%
20	Pd(OAc) ₂ - 3 (1)	4-COEt	7	6%
21	Pd(OAc) ₂ - 4 (1)	4-COEt	7	66%
22	Pd(OAc) ₂ - 5 (1)	4-COEt	7	22%
23	Pd(OAc) ₂ - 2 (0,5)	4-COEt	7	81%

[a] Pd(OAc)₂:ligand **L2** 1:1, chlorure d'aryle (1 mmol), 2-*n*-butylfurane (2 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc 3 mL, Bu₄NBr (1 mmol), 150 °C, 16h sous atmosphère d'argon.
 [b] Rendements déterminés par GC. [c] Réaction réalisée sans Bu₄NBr.

Le système catalytique comprenant Pd(OAc)₂ et le ligand ferrocénique triphoshane encadré **L2**, ainsi que KOAc comme base et DMAc comme solvant, a été optimisé afin de mener une étude approfondie du couplage d'une grande variété de composés hétéroaromatiques. Notamment, nous avons découvert que l'addition de bromure de tétra-*n*-butylammonium était bénéfique pour l'arylation de chlorures d'aryle et avons observé que les conditions sans ligand étaient complètement inefficaces. Nous allons maintenant étudier la réactivité de différents substrats pour cette réaction afin d'en connaître les possibilités et les limites.

2. Couplage avec des furanes

Pour commencer l'étude de ce système catalytique, nous nous sommes intéressés à l'arylation des furanes (Schéma 11, tableau 2). Nous avons observé que la réactivité des 2-, 3-, ou 4-chlorobenzonitriles était très similaire lors de leur couplage avec le 2-*n*-butylfurane, de très bons rendements étant obtenus pour les produits **8-10** (Tableau 2, entrées 1-3). D'excellents résultats ont aussi été obtenus en présence de chlorures d'aryle diversement fonctionnalisés comme le 4-chloronitrobenzène, la 3- ou 4-chloropropiophénone, le 4-(trifluorométhyl)chlorobenzène, et le 2-chlorobenzaldéhyde (Tableau 2, entrées 4-10). Ces très bons rendements ont été obtenus en utilisant seulement 0,5 mol% de catalyseur. Avec la 4-chloropropiophénone et le 4-(trifluorométhyl)chlorobenzène, seulement 0,1 mol% de catalyseur ont permis d'obtenir des rendements de 41% et 43% respectivement

(Tableau 2, entrées 6 et 10). A l'opposé, le couplage avec le méthyl 4-chlorobenzoate a été peu satisfaisant (Tableau 2, entrée 11). Dans tous les cas la réaction est parfaitement régiosélective et aucun produit d'arylation en C4 ou C3 du furane n'a été observé. Les produits ainsi formés sont d'un intérêt notable en synthèse en raisons des diverses fonctions réactives importantes introduites à des positions variées du cycle aromatique.

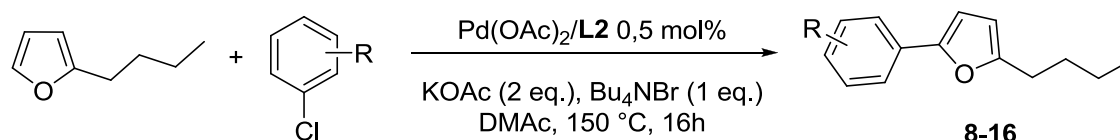
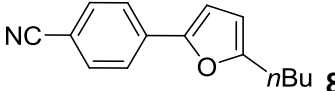
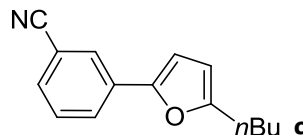
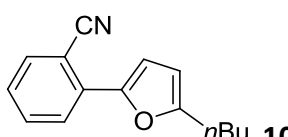
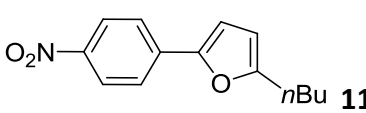
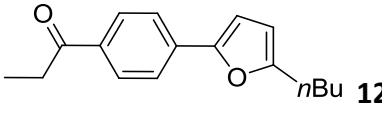
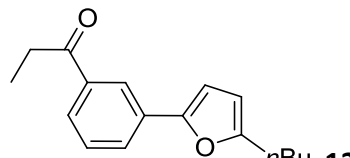
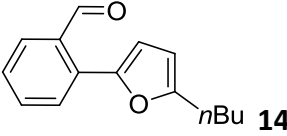
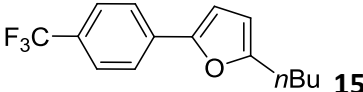
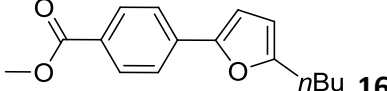


Schéma 11

Tableau 2. Arylation directe d'un furane riche en électrons par des chlorures d'aryle.^[a]

Entrée	Chlorure d'aryle	Cat. [mol%]	Produit	Rendement [%] ^[b]
1	4-CN	0,5	 8	83
2	3-CN	0,5	 9	85
3	2-CN	0,5	 10	87
4	4-NO ₂	0,5	 11	74
5	4-COEt	0,5	 12	84
6		0,1	12	41
7	3-COEt	0,5	 13	72

8	2-CHO	0,5		82
9	4-CF ₃	0,5		73
10		0,1	15	43
11	4-CO ₂ Me	0,5		15

[a] Pd(OAc)₂:ligand **2** 1:1, chlorure d'aryle (1 mmol), 2-*n*-butylfuran (2 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc 3 mL, Bu₄NBr (1 mmol), 150 °C, 16h sous atmosphère d'argon. [b] Rendements déterminés par GC.

Concernant la fonctionnalisation de furanes pauvres en électrons, la réactivité du méthyl 2-méthylfuran-3-carboxylate a été examinée (Schéma 12, tableau 3). Avec ce dérivé du furane, les rendements obtenus sont nettement plus faibles. Les 2- et 4-chlorobenzonitriles ont conduit aux composés **18** et **17** avec des rendements de 55 et 58% respectivement (Tableau 3, entrées 1 et 2), comparativement au 83% et 86% de rendement obtenus lors de l'utilisation du 2-*n*-butylfuran (Tableau 2, entrées 1 et 3). La 2-chloropropiophénone a donné un rendement de 38% en **19** et le 2-chlorobenzaldéhyde un rendement légèrement supérieur de 42% en **20** (Tableau 3, entrées 3 et 4). On peut remarquer que seuls les chlorures d'aryle les plus réactifs ont réagi et ont donné, malgré tout, des rendements plus faibles comparativement à ceux obtenus avec le 2-*n*-butylfuran. Outre un manque de réactivité flagrant, le dérivé *n*-butyl 5-aryl-2-méthylfuran-3-carboxylate, a été obtenu en faible quantité comme produit secondaire de la réaction. Les produits hautement fonctionnalisés obtenus restent néanmoins intéressants, puisque leur obtention démontre que l'on peut utiliser des substituants esters sur l'hétéroaromatique.

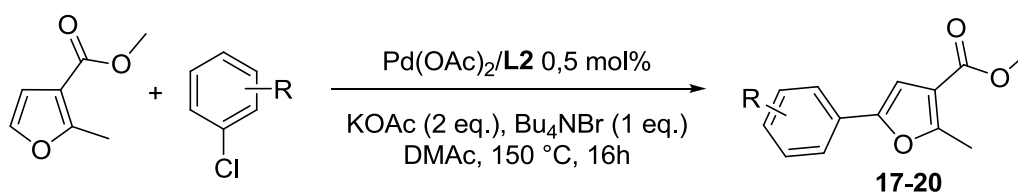
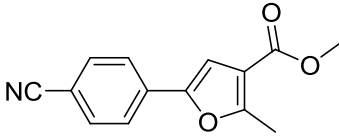
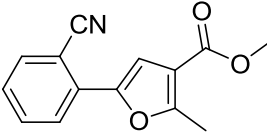
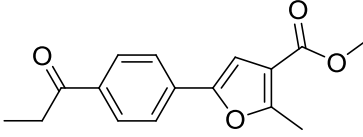
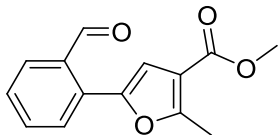


Tableau 3. Arylation directe d'un furane pauvre en électrons par des chlorures d'aryle.^[a]

Entrée	Chlorure d'aryle	Produit	Rendement [%] ^[b]
1	4-CN		58
		17	
2	2-CN		55
		18	
3	4-COEt		38
		19	
4	2-CHO		42
		20	

[a] Pd(OAc)₂:ligand **2** 1:1 (0,5 mol%), chlorure d'aryle (1 mmol), 2-méthylfuran-3-carboxylate (2 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc 3 mL, Bu₄NBr (1 mmol), 150 °C, 16h sous atmosphère d'argon. [b] Rendements déterminés par GC.

3. Couplage avec des thiophènes

Avec les mêmes conditions optimisées, le 2-*n*-butylthiophène s'est révélé être un substrat viable pour la réaction de couplage direct catalysée au palladium (Schéma 13, tableau 3). De très bons rendements pour l'arylation en position 5 ont été obtenus pour le couplage des 4-chlorobenzonitrile, 4-chloronitrobenzène, et 4-(trifluorométhyl)chlorobenzène (Tableau 4, entrées 1, 4 et 5). Les 3- et 4-chloropropiophénones ont donné des rendements plutôt bons et du même ordre de grandeur (73% et 63% de rendement respectif) malgré le changement de position du groupement fonctionnel (Tableau 4, entrées 5 et 7). À l'opposé, les composés **22** et **23** n'ont été obtenus qu'avec des rendements moyens, voire mauvais, du fait de la conversion partielle des 2- et 3-chlorobenzonitriles (Tableau 4, entrées 2 et 3).

L'utilisation du 2-*n*-méthylthiophène a permis d'obtenir des résultats similaires à ceux obtenus avec le 2-*n*-butylthiophène, avec les 3- et 4-chlorobenzonitriles (Tableau 4, entrées 9, 10 et 11). Enfin, les entrées 12 et 13 nous montrent que des groupements fonctionnels tels un nitrile ou un acétyle protégé sur le thiophène sont tolérés, les composés **31** et **32** étant obtenus avec 79% et 52% de rendement. Là encore, la réaction est complètement régiosélective en C5 des dérivés du thiophène malgré des sites d'arylation possibles en C3 et C4. Il est aussi important de noter que la présence de soufre sur le substrat ne semble pas empoisonner le catalyseur, même avec une charge faible de 0,5 mol%.

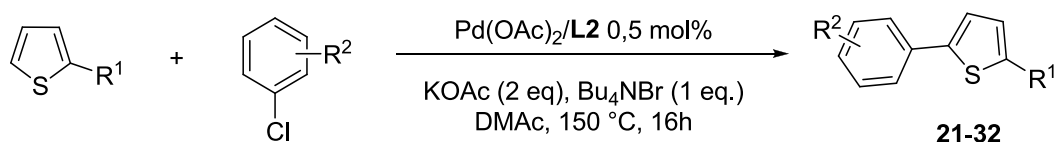
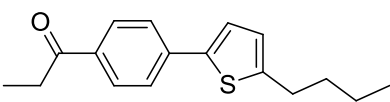
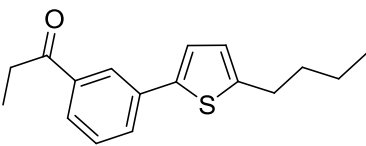
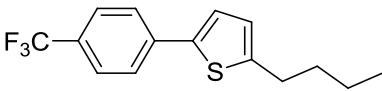
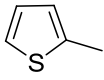
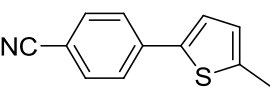
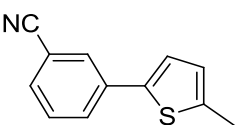
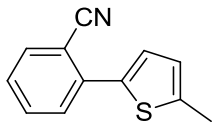
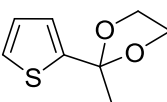
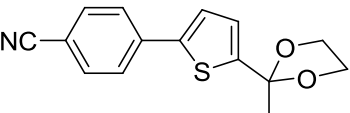
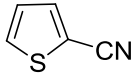
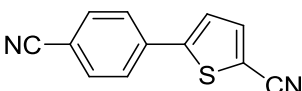


Schéma 13

Tableau 4. Arylation directe de dérivés du thiophène par des chlorures d'aryle.^[a]

Entrée	Hétéro-aromatique	Chlorure d'aryle	Produit	Rendement [%] ^[b]
1		4-CN		90
2		3-CN		17
3		2-CN		52
4		4-NO ₂		80

5		4-COEt		63
			25	
6			25	90 ^[c]
7		3-COEt		73
			26	
8		4-CF ₃		81
			27	
9		4-CN		69
			28	
10		3-CN		25
			29	
11		2-CN		62
			30	
12		4-CN		79
			31	
13		4-CN		52
			32	

[a] Pd(OAc)₂:ligand **2** 1:1 (0,5 mol%), chlorure d'aryle (1 mmol), dérivé du thiophène (2 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc 3 mL, Bu₄NBr (1 mmol), 150 °C, 16h sous atmosphère d'argon. [b] Rendements déterminés par GC. [c] 1 mol% Pd(OAc)₂:**2** comme catalyseur

4. Couplage avec des thiazoles et pyrroles

Il a déjà été observé que l'arylation directe par des chlorures d'aryle en position 5 de thiazoles peut être réalisée en utilisant de 1 à 5 mol% de {PdCl(dppb)(C₃H₅)} (dppb = bis(diphénylphosphino)butane) comme catalyseur.⁵ L'arylation de thiazoles avec des chlorures d'aryle apparaît comme étant plus aisée que l'arylation directe de furanes ou de thiophènes. Comme attendu, le système Pd(OAc)₂/L2 utilisé à 0,5 mol% (Schéma 14, Tableau 4) catalyse efficacement le couplage du 4-chlorobenzonitrile, ou des 3- ou 4-chloropropiophénones avec le 2-*n*-propylthiazole pour donner **33**, **34** et **35** avec des rendements allant de 62 à 92% (Tableau 4, entrées 1-3).

L'arylation directe intermoléculaire catalysée au palladium de pyrroles utilisant des chlorures d'aryle est particulièrement intéressante,¹⁶ car principalement des réactions intramoléculaires¹⁷ ou des réactions utilisant des chlorures d'hétéroaryle¹⁸ ont été décrites jusqu'à maintenant. Nous avons observé que le couplage du 1-méthyl-2-formylpyrrole avec quelques chlorures d'aryle conduit sélectivement aux produits de couplage **6**, **7**, **36-38** avec des rendements allant de 50% à 89% (Tableau 4, entrées 4-8). Là encore, le 4-chlorobenzonitrile a donné les meilleurs résultats pour les composés *para*-substitués, alors que la réactivité a diminué lorsqu'on a utilisé la 4-chloropropiophénone (Tableau 4, entrées 4 et 6). Des chlorures d'aryle déficitaires en électrons, *mé*ta-, ou *ortho*-substitués peuvent être utilisés, même si les rendements sont alors moins bons, tel le 2-chlorobenzonitrile ou le 2-chlorobenzaldéhyde (Tableau 4, entrées 5 et 8). Lorsque la réaction a été faite avec le 1-méthyl-2-formylpyrrole, des traces d'arylation sur une autre position ont été observées par GC et GC-MS. La formation de tels sous-produits reste malgré tout marginale et ce régioisomère n'a pu être isolé.

¹⁶ R. D. Rieth, N. P. Mankad, E. Calimano, J. P. Sadighi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3981.

¹⁷ Voir ^{3c}.

¹⁸ A. Ohta, Y. Aoyagi, A. Inoue, I. Koizumi, R. Hashimoto, K. Tokunaga, K. Gohma, J. Komatsu, K. Sekine, A. Miyafuji, J. Kunoh, R. Honma, A. Yasuo, *Heterocycles* **1992**, *33*, 257.

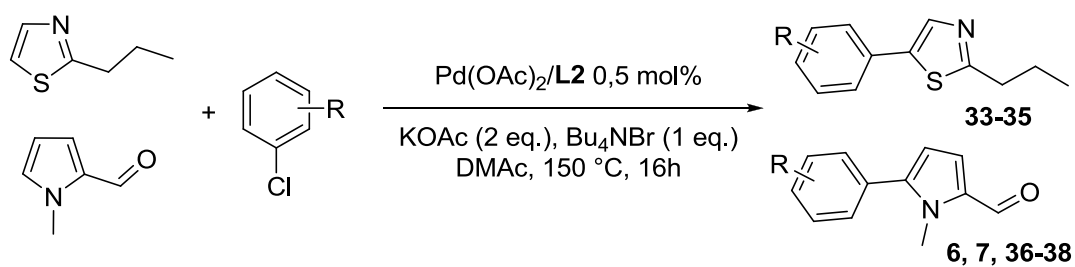


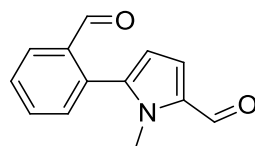
Tableau 4. Arylation directe du thiazole et du pyrrole par des chlorures d'aryle.^[a]

Entrée	Hétéro-aromatique	Chlorure d'aryle	Produit	Rendement [%] ^[b]
1		4-CN		92
2		4-COEt		83
3		3-COEt		62
4		4-CN		89
5		2-CN		63
6		4-COEt		77
7		3-COEt		50

8

2-CHO

63

**38**

[a] Pd(OAc)₂:ligand **2** 1:1 (0,5 mol%), chlorure d'aryle (1 mmol), dérivé du thiazole ou du pyrrole (2 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc 3 mL, Bu₄NBr (1 mmol), 150 °C, 16h sous atmosphère d'argon. [b] Rendements déterminés par GC.

CONCLUSION

En conclusion, nous avons décrit l'utilisation d'un système catalytique stable à l'air, facile d'utilisation et efficace pour le couplage de certains chlorures d'aryle fonctionnalisés par une grande variété de composés hétéroaromatiques. Des furanes riches en électrons, pauvres en électrons et polysubstitués, des thiophènes, un thiazole et un pyrrole ont été arylés en utilisant une quantité de catalyseur comprise entre 0,1 et 0,5 mol%. Ce système catalytique tolère d'importants et d'utiles groupements fonctionnels comme des groupements formyle, nitrile, nitro, cétone et ester en position *ortho*, *méta*, ou *para*, qui peuvent être manipulés par la suite afin d'obtenir des molécules hétérocycliques plus sophistiquées. Cette méthode est économiquement attractive en raison de la faible quantité de catalyseur mise en jeu lors de la réaction, ainsi que par l'utilisation de chlorures d'aryle. Elle est aussi attractive du point de vue de l'environnement puisque l'utilisation de chlorures d'aryle pour ce couplage améliore l'économie atomique de la réaction et que les déchets de celle-ci sont NaCl et HOAc. Enfin, cette étude met en avant le potentiel des ligands polyphosphines ferrocéniques tridentes riches en électrons, stables à l'air, et faciles à manipuler pour l'activation intermoléculaire C-H/C-Cl.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions ont été effectuées sous argon (à l'aide d'une rampe à vide), dans des tubes de Schlenk à vis propres et secs. Le DMAc de qualité analytique, et les

différents hétéroaromatiques employés n'ont pas été distillés avant utilisation. Le KOAc (99%) a été utilisé sans être séché. Les réactions ont été suivies par CPG. Les chromatographies sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur plaques de silice *Merck 60F254* et ont été révélées par UV. Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro silice *Merck 230-400 mesh*. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur un appareil Shimadzu GC-2014 : colonne Supelco Equity™ -5 Fused Silica capillary column 30M*0,25 mM épaisseur du film : 0,25 µM.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker DPX 200 et AM 300. Les spectres ont été effectués à 20 °C dans du CDCl_3 et les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm, $\delta = 10^{-6}$). La référence interne prise pour le CDCl_3 est de 7.26 ppm pour le ^1H et de 77,0 ppm pour le ^{13}C . Nous avons utilisé les abréviations suivantes pour l'interprétation des spectres : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (sex) sextuplet, (sept) septuplet, (dd) doublet de doublet, (ddd) doublet de doublet de doublet, (dt) doublets de triplet, (tt) triplet de triplet, (m) multiplet. Les constantes de couplage sont notées *J* et sont exprimées en Hz.

Les ligands **L1-L5** ont été synthétisés par l'équipe du Pr. Hierso à l'université de Bourgogne dans le cadre d'une collaboration supportée par le programme ANR CP₂D. La synthèse des ligands **L1**, **L3** et **L4** a été décrite dans « *Organometallics* 2006, 25, 989. ». La synthèse du ligand **L5** a été décrite dans « *J. Organomet. Chem.* 2000, 598, 365 ». Le ligand **L2** a été obtenu après quelques légères modifications du protocole décrit dans « *Organometallics* 2009, 28, 3152 ».

Representative procedure for palladium-catalysed direct arylation of heteroaromatic using aryl chloride

In a typical experiment, an aryl chloride (1 mmol), heteroaromatic derivative (2 mmol), KOAc (2 mmol), and Bu_4NBr (1 mmol) were introduced into a Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar. The $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{ligand 2}$ (ratio 1:1) catalyst and

DMAc (3 mL) were added, and the Schlenk tube purged several times with argon. The Schlenk tube was placed in an oil bath preheated to 150 °C, and the mixture was stirred for 16 h. The reaction mixture was then analyzed by gas chromatography to determine the conversion of the aryl chloride. The solvent was removed by heating of the reaction vessel under vacuum and the residue was charged directly onto a silica gel column. The products were eluted using an appropriate ratio (depending on the polarity of the coupling products) of diethyl ether and pentanes.

4-(5-Formyl-1-methylpyrrol-2-yl)-benzotrile (6)¹⁹

The reaction of 4-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 1-methyl-2-formylpyrrole (0.219 g, 2 mmol), affords **6** in 89% (0.187 g) yield.

5-(4-Propionylphenyl)-1-methyl-2-formylpyrrole (7)²⁵

The reaction of 4-chloropropiophenone (0.169 g, 1 mmol) and 1-methyl-2-formylpyrrole (0.219 g, 2 mmol), affords **7** in 77% (0.186 g) yield.

2-*n*-Butyl-5-(4-cyanophenyl)furan (8)²⁰

The reaction of 4-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2 mmol), affords **8** in 83% (0.187 g) yield.

2-*n*-Butyl-5-(3-cyanophenyl)furan (9)

The reaction of 3-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2 mmol), affords **9** in 85% (0.191 g) yield. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.70 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (sext., *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 149.7, 132.3, 129.7, 129.4, 127.1, 126.6, 118.8, 112.9, 107.7, 107.3, 30.1, 27.8, 22.3, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₅H₁₅NO (225.29): C 79.97, H 6.71; found: C 79.87, H 6.63.

¹⁹ J. Roger, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1977.

²⁰ J. J. Dong, J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1832.

2-*n*-Butyl-5-(2-cyanophenyl)furan (10)¹⁹

The reaction of 2-chlorobenzonitrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2 mmol), affords **10** in 87% (0.196 g) yield.

2-*n*-Butyl-5-(4-nitrophenyl)furan (11)¹⁹

The reaction of 4-chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2 mmol), affords **11** in 74% (0.181 g) yield.

2-*n*-Butyl-5-(4-propionylphenyl)furan (12)

The reaction of 4-chloropropiophenone (0.169 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2 mmol), affords **12** in 84% (0.215 g) yield. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.99 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.70 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (sext., *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 200.0, 157.9, 151.0, 135.1, 134.7, 128.6, 123.0, 108.3, 107.4, 31.7, 30.1, 27.9, 22.3, 13.8, 8.3. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₇H₂₀O₂ (256.34): C 79.65, H 7.86; found: C 79.71, H 7.98.

2-*n*-Butyl-5-(3-propionylphenyl)furan (13)

The reaction of 3-chloropropiophenone (0.169 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2 mmol), affords **13** in 72% (0.184 g) yield. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.02 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.70 (quint., *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (sext., *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 200.7, 157.1, 151.1, 137.3, 131.7, 128.8, 127.4, 126.1, 122.6, 107.1, 106.7, 31.9, 30.2, 27.9, 22.3, 13.8, 8.24. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₇H₂₀O₂ (256.34): C 79.65, H 7.86; found: C 79.60, H 7.68.

2-*n*-Butyl-5-(2-formylphenyl)furan (14)

The reaction of 2-chlorobenzaldehyde (0.141 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2 mmol), affords **14** in 82% (0.187 g) yield. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 10.43 (s, 1H),

7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.70 (quint., $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.47 (sext., $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 192.6, 158.7, 149.2, 133.7, 133.5, 132.6, 127.9, 127.8, 127.4, 112.2, 107.4, 30.1, 27.9, 22.3, 13.8. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (228.29): C 78.92, H 7.06; found: C 78.78, H 6.87.

2-*n*-Butyl-5-(4-trifluoromethylphenyl)furan (15)¹⁹

The reaction of 4-(trifluoromethyl)chlorobenzene (0.181 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2 mmol), affords **15** in 73% (0.196 g) yield.

Methyl 4-(5-butylfuran-2-yl)-benzoate (16)²¹

The reaction of methyl 4-chlorobenzoate (0.171 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylfuran (0.248 g, 2 mmol), affords **16** in 15% (0.039 g) yield.

Methyl 2-methyl-5-(4-cyanophenyl)furan-3-carboxylate (17)¹⁹

The reaction of 4-chlorobenzonitrile (0.138 g, 1 mmol) and methyl 2-methylfuran-3-carboxylate (0.280 g, 2 mmol), affords **17** in 58% (0.140 g) yield.

Methyl 5-(2-cyanophenyl)-2-methylfuran-3-carboxylate (18)¹⁹

The reaction of 2-chlorobenzonitrile (0.138 g, 1 mmol) and methyl 2-methylfuran-3-carboxylate (0.280 g, 2 mmol), affords **18** in 55% (0.133 g) yield.

Methyl 2-methyl-5-(4-propionylphenyl)-furan-3-carboxylate (19)

The reaction of 4-chloropropiophenone (0.169 g, 1 mmol) and methyl 2-methylfuran-3-carboxylate (0.280 g, 2 mmol), affords **19** in 38% (0.103 g) yield. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.03 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 199.9, 164.1, 159.8, 150.7, 135.6, 133.8, 128.6, 123.4, 115.5, 107.8, 51.5, 31.7, 14.0, 8.2. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (272.30): C 70.57, H

²¹ A. Battace, M. Lemhadri, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Organometallic* **2007**, *26*, 472.

5.92; found: C 70.40, H 6.04.

Methyl 2-methyl-5-(2-formylphenyl)-furan-3-carboxylate (20)

The reaction of 2-chlorobenzaldehyde (0.141 g, 1 mmol) and methyl 2-methylfuran-3-carboxylate (0.280 g, 2 mmol), affords **20** in 42% (0.103 g) yield. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 10.37 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 191.7, 163.9, 160.4, 148.6, 133.6, 132.9, 132.3, 128.3, 128.2, 128.1, 115.4, 111.8, 51.4, 13.9. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (244.24): C 68.85, H 4.95; found: C 68.97, H 4.96.

4-(5-*n*-Butylthiophen-2-yl)benzotrile (21)²²

The reaction of 4-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2 mmol), affords **21** in 90% (0.217 g) yield.

3-(5-*n*-Butylthiophen-2-yl)benzotrile (22)

The reaction of 3-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2 mmol), affords **22** in 17% (0.041 g) yield. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67 (quint., $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.47 (sext., $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 147.4, 138.7, 135.9, 129.9, 129.5, 129.4, 128.6, 125.3, 124.0, 118.6, 112.9, 33.6, 29.8, 22.1, 13.7. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NS}$ (241.35): C 74.65, H 6.26; found: C 74.67, H 6.14.

2-(5-*n*-Butylthiophene-2-yl)benzotrile (23)²¹

The reaction of 2-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2 mmol), affords **23** in 52% (0.126 g) yield.

²² J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *Green Chem.* **2009**, *11*, 425.

2-*n*-Butyl-5-(4-nitrophenyl)thiophene (24)²³

The reaction of 4-chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2 mmol), affords **24** in 80% (0.209 g) yield.

2-*n*-Butyl-5-(4-propionylphenyl)thiophene (25)

The reaction of 4-chloropropiophenone (0.169 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2 mmol), affords **25** in 63% (0.171 g) yield. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.98 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (quint., *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (sext., *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 200.0, 147.6, 140.2, 138.9, 135.0, 128.7, 125.4, 125.1, 124.3, 33.7, 31.7, 30.0, 22.2, 13.8, 8.34. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₇H₂₀OS (272.41): C 74.95, H 7.40; found: C 74.87, H 7.32.

2-*n*-Butyl-5-(3-propionylphenyl)thiophene (26)

The reaction of 3-chloropropiophenone (0.169 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2 mmol), affords **26** in 73% (0.199 g) yield. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (quint., *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (sext., *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 200.5, 146.4, 140.5, 137.4, 135.2, 129.6, 129.0, 126.3, 125.2, 124.7, 123.4, 33.7, 31.9, 29.9, 22.2, 13.8, 8.2. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₇H₂₀OS (272.41): C 74.95, H 7.40; found: C 74.78, H 7.35.

2-*n*-Butyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thiophene (27)²¹

The reaction of 4-(trifluoromethyl)chlorobenzene (0.181 g, 1 mmol) and 2-*n*-butylthiophene (0.280 g, 2 mmol), affords **27** in 81% (0.230 g) yield.

4-(5-Methylthiophen-2-yl)benzotrile (28)²¹

The reaction of 4-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-methylthiophene

²³ A. Battace, M. Lemhadri, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2507

(0.196 g, 2 mmol), affords **28** in 69% (0.137 g) yield.

3-(5-Methylthiophen-2-yl)benzotrile (**29**)

The reaction of 3-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-methylthiophene (0.196 g, 2 mmol), affords **29** in 25% (0.050 g) yield. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 141.2, 139.0, 135.8, 129.9, 129.5, 129.3, 128.5, 126.5, 124.2, 118.6, 112.9, 15.4. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NS}$ (199.27): C 72.33, H 4.55; found: C 72.40, H 4.38.

2-(5-Methylthiophen-2-yl)benzotrile (**30**)²⁴

The reaction of 2-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-methylthiophene (0.196 g, 2 mmol), affords **30** in 62% (0.124 g) yield.

4-[5-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophen-2-yl]benzotrile (**31**)²¹

The reaction of 4-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-acetylthiophene ethylene acetal (0.340 g, 2 mmol), affords **31** in 79% (0.214 g) yield.

5-(4-Cyanophenyl)thiophene-2-carbonitrile (**32**)²¹

The reaction of 4-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and thiophene 2-carbonitrile (0.218 g, 2 mmol), affords **32** in 52% (0.109 g) yield.

4-(2-Propylthiazol-5-yl)benzotrile (**33**)²⁵

The reaction of 4-chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-*n*-propylthiazole (0.254 g, 2 mmol), affords **33** in 92% (0.210 g) yield.

1-[4-(2-Propylthiazol-5-yl)phenyl]propan-1-one (**34**)²⁴

The reaction of 4-chloropropiophenone (0.169 g, 1 mmol) and 2-*n*-propylthiazole

²⁴ G. Estenne, P. Dodey, P. Renaut, G. Leclerc, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 15.

²⁵ J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1179.

(0.254 g, 2 mmol), affords **34** in 83% (0.215 g) yield.

1-[3-(2-Propylthiazol-5-yl)phenyl]propan-1-one (35)

The reaction of 3-chloropropiophenone (0.169 g, 1 mmol) and 2-*n*-propylthiazole (0.254 g, 2 mmol), affords **35** in 62% (0.161 g) yield. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.00-2.88 (m, 4H), 1.79 (sext., *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 199.9, 171.1, 138.0, 137.3, 137.1, 132.0, 130.4, 129.1, 127.1, 125.6, 35.4, 31.7, 23.1, 13.4, 7.9. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₅H₁₇NOS (259.37): C 69.46, H 6.61; found: C 69.29, H 6.62.

2-(5-Formyl-1-methylpyrrol-2-yl)-benzonitrile (36)²⁵

The reaction of 2-chlorobenzonitrile (0.138 g, 1 mmol) and 1-methyl-2-formylpyrrole (0.219 g, 2 mmol), affords **36** in 63% (0.132 g) yield.

5-(3-Propionylphenyl)-1-methyl-2-formylpyrrole (37)

The reaction of 3-chloropropiophenone (0.169 g, 1 mmol) and 1-methyl-2-formylpyrrole (0.219 g, 2 mmol), affords **37** in 50% (0.120 g) yield. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 200.0, 179.6, 142.9, 137.2, 133.2, 133.1, 131.5, 128.9, 128.5, 127.9, 124.3, 110.9, 34.2, 31.8, 8.0. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₅H₁₅NO₂ (241.29): C 74.67, H 6.27; found: C 74.80, H 6.14.

5-(2-Formylphenyl)-1-methylpyrrole-2-carbaldehyde (38)²⁵

The reaction of 2-chlorobenzaldehyde (0.141 g, 1 mmol) and 1-methyl-2-formylpyrrole (0.219 g, 2 mmol), affords **38** in 63% (0.134 g) yield.

Chapitre IV

Arylation directe d'hétéroaromatiques par des chlorures d'aryle activés catalysée par des complexes du palladium portant une diphosphine ferrocénique stériquement peu encombrée

INTRODUCTION

Depuis que l'arylation directe a été découverte,¹ de nombreuses études ont élargi le champ des possibilités de cette réaction. Malgré cela, comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, les chlorures d'aryle restent des partenaires de couplage particulièrement peu commun même s'ils représentent la classe de substrat la plus utile : leur accès est aisé, leur prix souvent faible et il y a une très large diversité de composés accessibles. Leur faible poids moléculaire, comparé aux autres halogénures d'aryle ou pseudo-halogénures d'aryle, permet d'améliorer l'économie atomique de la réaction. Ils sont malheureusement beaucoup moins réactifs, d'où le peu d'articles scientifiques en faisant mention. De plus les réactions d'arylation en position C2 ou C5 des hétéroaromatiques sont largement plus répandues² que les réactions d'arylations en positions C3 ou C4, qui sont extrêmement rares. Il serait donc intéressant de trouver un système catalytique permettant la réaction d'arylation directe en position C3/C4 de composés hétéroaromatiques catalysée par

¹ (a) A. Ohta, Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327 ; (b) A. Ohta, (the late) Yasuo Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1951.

² (a) K. J. Hodgetts, M. T. Kershaw, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2911 ; (b) M. Cameron, B. S. Foster, J. E. Lynch, Y.-J. Shi, U.-H. Dolling, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 398 ; (c) M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754 ; (d) A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 3629 ; (e) M. Iwasaki, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1430 ; (f) C. Verrier, T. Martin, C. Hoarau, F. Marsais, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383 ; (g) B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826 ; (h) J. M. Joo, B. B. Touré, D. Sames, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4911 ; (i) N. A. Strotman, H. R. Chobanian, Y. Guo, J. He, J. E. Wilson, *Org. Lett.* **2010**, 3578 ; (j) S. Tamba, Y. Okubo, S. Tanaka, D. Monguchi, A. Mori, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6998 ; (k) I. Ozdemir, Y. Gök, Ö. Özeroğlu, M. Kaloğlu, H. Doucet, C. Bruneau, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 1798 ; (l) P. V. Kumar, W.-S. Lin, J.-S. Shen, D. Nandi, H. M. Lee, *Organometallics* **2011**, *30*, 5160 ; (m) C. Pierre, O. Baudoin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1816 ; (n) G. Song, Y. Su, X. Gong, K. Han, X. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1968 ; (o) L. Wang, W. Yi, C. Cai, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 806.

des complexes du palladium par des chlorures d'aryle, particulièrement avec une faible quantité de catalyseur.

1. Etude bibliographique

Jusqu'à maintenant, très peu d'exemples d'arylations directe en position C3 ou C4, utilisant un chlorure d'aryle et un catalyseur au palladium ont été décrits, malgré le fait qu'il soit connu que des groupements aryles sur ces positions sont présents sur de nombreuses molécules bioactives, tel que les Valdecocixib qui est un anti-inflammatoire ou Fluvastatin qui est un médicament prévenant les maladies cardiovasculaires (Schéma 1).

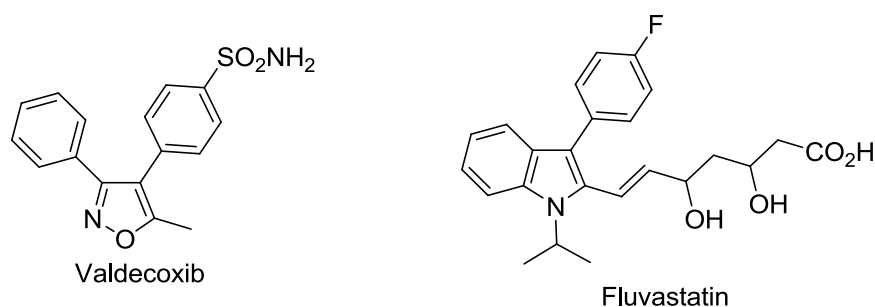


Schéma 1

En 2006, Fagnou et son équipe ont décrit des résultats traitant de l'arylation directe intramoléculaire de di-aryles catalysée au palladium. Trois exemples ont traité de l'utilisation de di-(hétéro)aryles et deux d'entre eux ont présenté une arylation en position C3 de l'hétéroaromatique (Schéma 2). 3 à 5 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ont été associées à 6 ou 10 mol% de PCy_3 , avec K_2CO_3 ou un mélange de $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ comme base, dans le DMAc à 130 °C pendant 16h. Un rendement de 83% a été obtenu pour le furane arylé en position C3 et 88% pour le thiophène.³

³ L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.

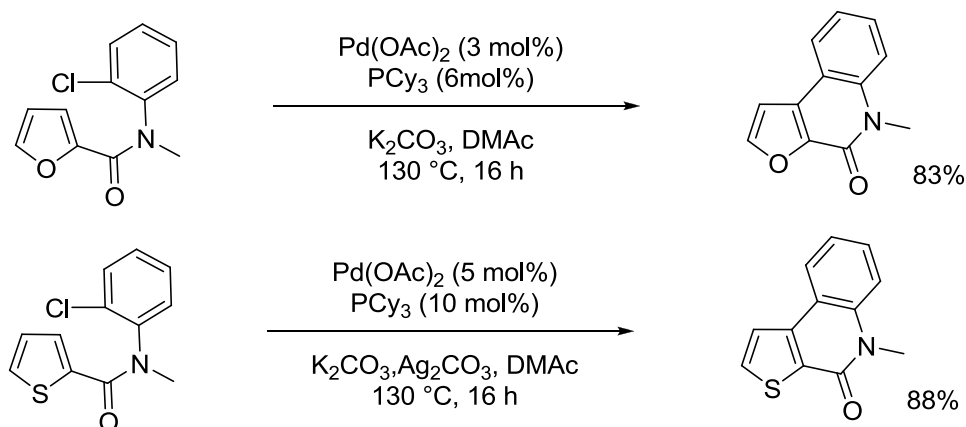


Schéma 2

En 2011, Wudl et son équipe ont publié des résultats sur l'arylation directe intramoléculaire de thiophènes par un chlorure d'aryle. Ils ont utilisé pour cela une forte charge en palladium de 20 mol%, avec K_2CO_3 comme base, en présence d'un sel d'ammonium ($n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$), dans le toluène à $90\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 24h (Schéma 3). Malgré la température peu élevée de cette réaction, les produits de couplage ont été obtenus avec des rendements allant de 40 à 80%.⁴

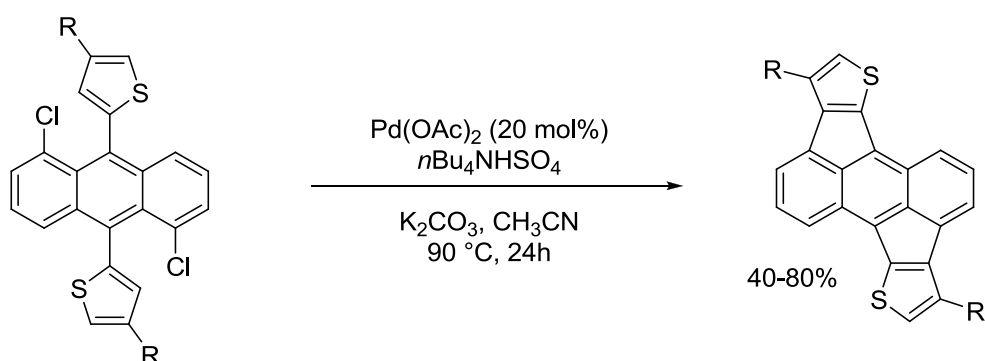


Schéma 3

En 2007, Oshima et ses collaborateurs ont présenté l'arylation directe de 1,2,3-triazoles (Schéma 4). Un des exemples donné dans cet article a décrit l'arylation directe en position C4 de l'hétéroaromatique par un chlorure d'aryle. La réaction a été effectuée avec 2,5 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ associées à 5 mol% de PCy_3 comme ligand, avec K_2CO_3 comme base dans un mélange de solvant toluène/DMF, chauffée par micro-ondes à $250\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 15 mn. Un rendement de seulement 19% en produit

⁴ A. R. Mohebbi, F. Wudl, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2642.

de couplage est obtenu. Malgré un temps de réaction très court, on peut noter la température utilisée pour la réaction, bien plus élevée que dans les autres publications.⁵

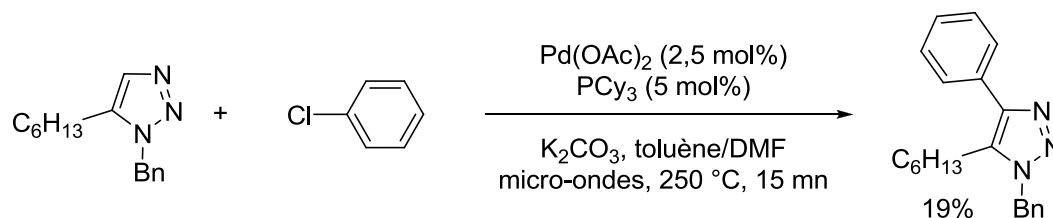


Schéma 4

Un an plus tard, Ackermann et ses collaborateurs ont décrit une réaction presque similaire, utilisant encore un 1,2,3-triazole, mais avec un mode de chauffage traditionnel et non micro-ondes (Schéma 5). La quantité de catalyseur est légèrement augmentée puisque 4 mol% de Pd(OAc)₂ et 8 mol% PCy₃ sont utilisés. K₂CO₃ est encore la base choisie, dans le toluène seul cette fois-ci, à 120 °C pendant 24h. Un temps de réaction beaucoup plus long qu'avec les micro-ondes est utilisé, 24h au lieu de 15 mn, et le rendement obtenu n'est malgré tout que de 40%.⁶

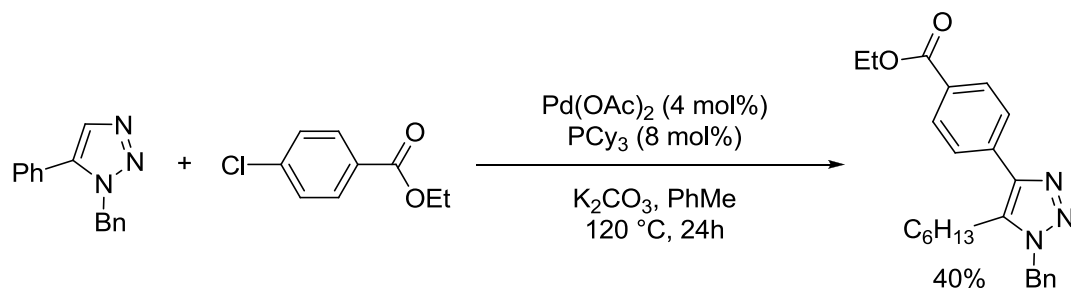


Schéma 5

De nouveau en 2007, Daugulis et son équipe ont décrit l'arylation directe d'un nombre important d'hétéroaromatiques variés par des chlorures d'aryle dont deux des exemples ont porté sur l'arylation en C3 ou C4. Ils ont utilisé un système catalytique au Pd(OAc)₂ associé à une phosphine encombrée et riche en électrons *n*BuAd₂P avec 5 et 10 mol% respectif, la base non usuelle K₃PO₄, le tout dans la NMP

⁵ M. Iwasaki, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1430.

⁶ L. Ackermann, R. Vicente, R. Born, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 741.

à 125 °C pendant 24 h (Schéma 6). Le premier exemple a utilisé le benzofurane simple, et a conduit à une di-arylation en C2 et C3 avec un rendement de 68%. Le deuxième exemple a utilisé le 3,5-diméthylisoxazole et le produit de couplage arylé en position C4 a été obtenu avec un rendement de 76%.⁷

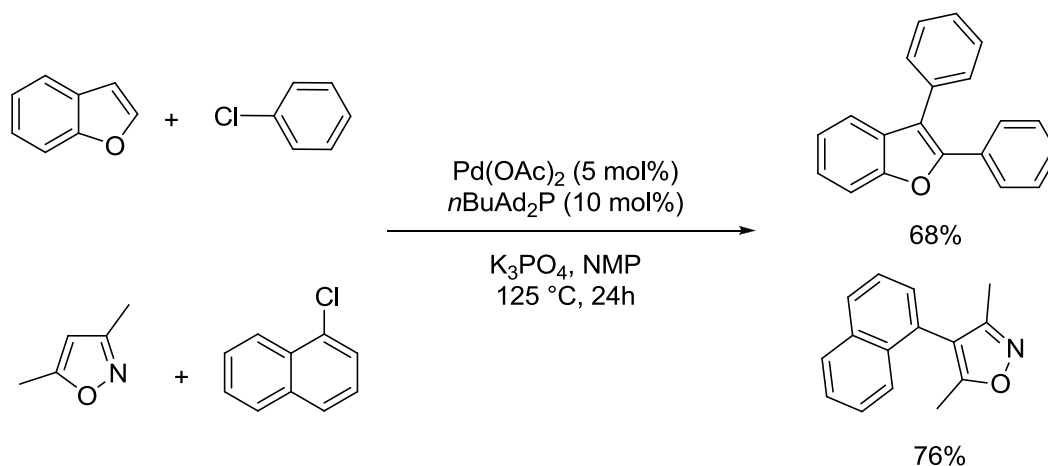
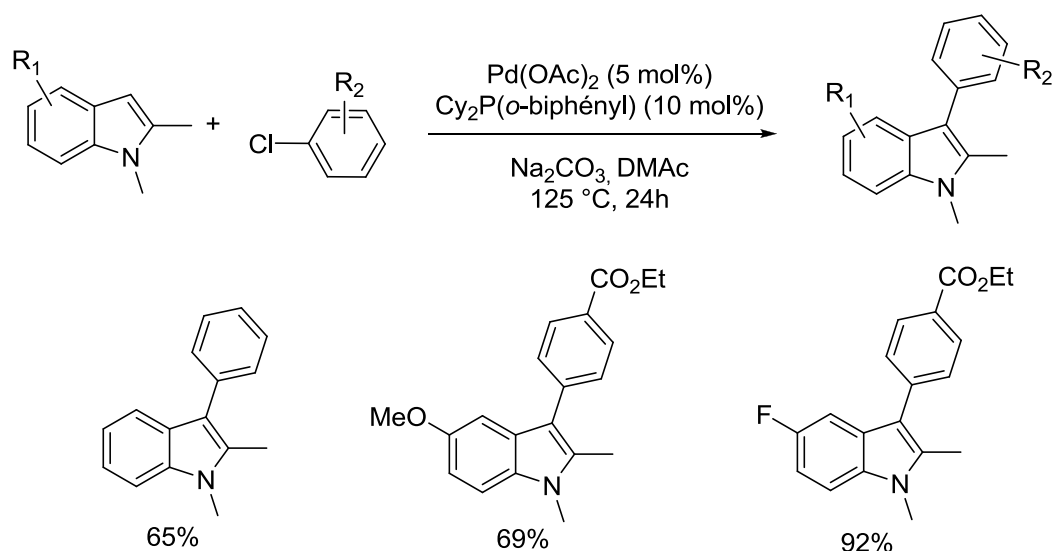


Schéma 6

Pour finir, en 2011 et toujours par la même équipe, un article sur l'arylation directe d'indoles avec des chlorures d'aryle a été publié dans lequel 3 exemples portent sur l'arylation en C3 (Schéma 7). Là encore, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ associé à une phosphine encombrée et riche en électrons, $\text{PCy}_2(o\text{-biphényl})$, a été utilisé, avec des quantités de 5 et 10 mol% respectivement. Les autres conditions restant très classiques, avec l'utilisation de Na_2CO_3 comme base, DMAc comme solvant, la réaction étant chauffée à 125 °C pendant 24 h. Les rendements ont varié entre 65 et 92%, le meilleur d'entre eux ayant été obtenu avec un indole pauvre en électrons.⁸

⁷ H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1449.

⁸ E. T. Nadres, A. Lazareva, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 471.

**Schéma 7**

Malgré tout, la découverte d'une procédure plus efficace pour coupler ce type d'hétéroaromatiques par des chlorures d'aryle est fortement désirable. Nous présentons ici nos efforts pour promouvoir l'arylation en C3 ou C4 de plusieurs hétéroaromatiques avec divers chlorures d'(hétéro)aryle en présence d'une faible charge d'un système catalytique au palladium en présence de ligand de type diposphine ferrocénique.

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Etude de l'influence des ligands et des conditions expérimentales

L'intérêt reconnu des ligands monodentes encombrés et riches en électrons pour l'activation de chlorures d'aryle a été confirmé par les exemples mentionnés ci-dessus avec PCy₃, Cy₂P-*o*-biphényl et *n*BuAd₂P. L'utilité de phosphines ferrocéniques polydentes et robustes comme auxiliaires catalytiques pour la réaction de couplage

croisé direct (C-H/C-X) a été elle aussi documentée (Schéma 8) puisqu'elles remplissent de fait toutes les conditions énoncées plus haut.⁹

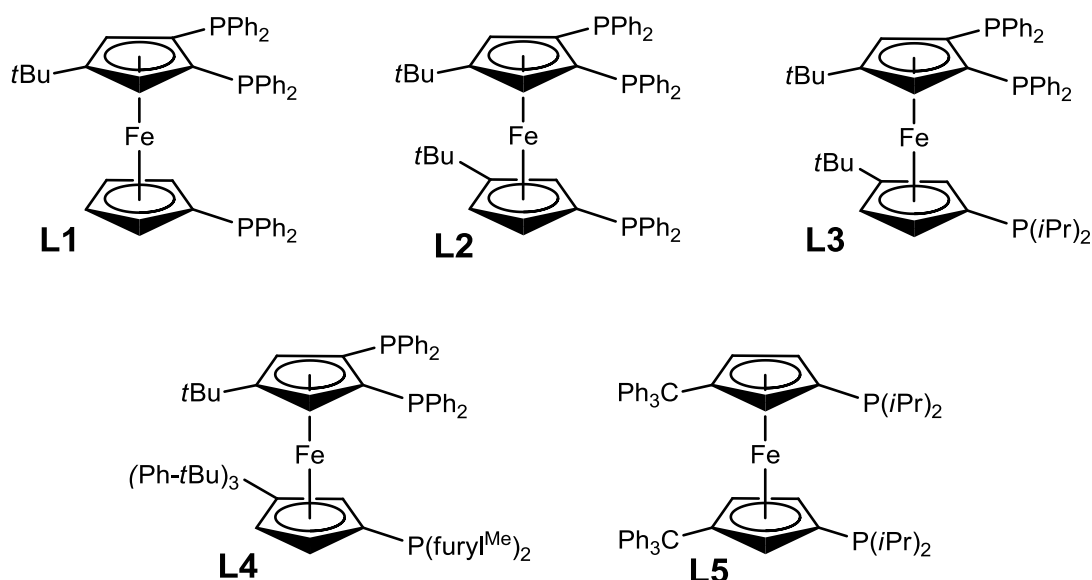


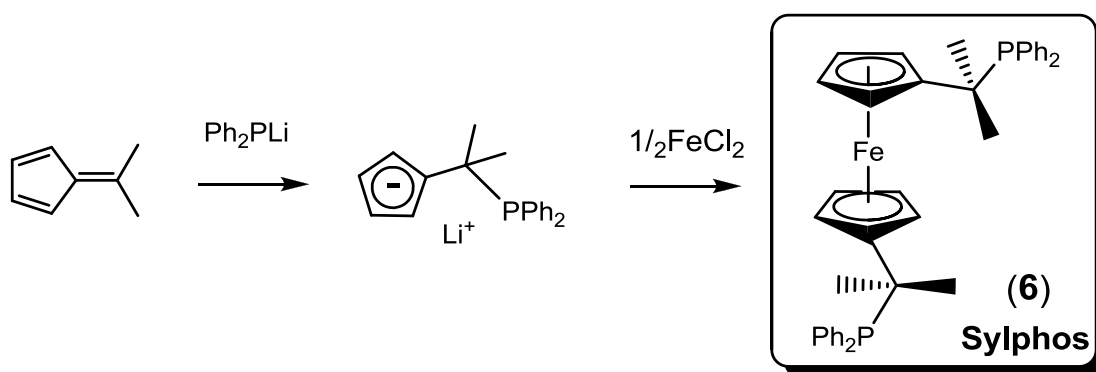
Schéma 8

Ainsi, nous avons initialement examiné l'influence de la nature de plusieurs ligands pour la réaction du 4-chlorobenzonitrile avec le 3,5-diméthylisoxazole utilisant le DMAc comme solvant et KOAc comme base. Ces conditions ont été décrites précédemment comme opérationnelles pour l'arylation en C2 de pyrroles ou de thiophènes.¹⁰ L'utilisation de PPh₃ ou dppf (bis-(diphénylphosphino)ferrocène) comme ligands associés à 0,5 mol% de Pd(OAc)₂ s'est révélée inefficace (Tableau 1, entrées 1 et 2). Par contre, les ligands **L6** (Schéma 9) et PCy₃ conduisent à des rendements de 11% et 13% respectivement (Tableau 1, entrées 3 et 4). Comme **L6** est résistant à l'air, il est plus aisé à manipuler que PCy₃. Nous avons donc décidé d'explorer son potentiel pour ce type d'arylation en utilisant des conditions

⁹ (a) R. V. Smaliy, M. Beaupérin, H. Cattey, P. Meunier, J.-C. Hierso, J. Roger, H. Doucet, Y. Coppel, *Organometallics* **2009**, *28*, 3152 ; (b) J. Roger, S. Mom, M. Beaupérin, S. Royer, P. Meunier, V. V. Ivanov, H. Doucet, J.-C. Hierso, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 296 ; (c) D. Roy, S. Mom, M. Beaupérin, H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6650 ; (d) D. Roy, S. Mom, D. Lucas, H. Cattey, J.-C. Hierso, H. Doucet, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6453.

¹⁰ (a) Y. Fall, H. Doucet, M. Santelli, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 153 ; (b) J. Roger, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1977 ; (c) F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar, H. Doucet, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4320 ; (d) J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 696.

différentes. Nous avons observé qu'en présence de $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ comme additif, un meilleur rendement (48%) a été obtenu (Tableau 1, entré 5). Cet additif semble participer à la stabilisation des espèces actives. Il faut noter qu'en utilisant des conditions similaires, les ligands **L1-L5** (Schéma 8) n'ont conduit qu'à des conversions faibles du 4-chlorobenzonitrile (7% à 20%) (Tableau 1, entrées 6 à 10). La diphosphine **L6 (Sylphos, schéma 9)** en comparaison des ligands **L1-L5** est un ligand moins encombré avec des substituants alkyles qui devraient être plus donneurs en électrons sur les atomes de phosphores. Pour concevoir cette phosphine nous avons postulé que l'encombrement intrinsèque fourni par le squelette ferrocénique pouvait être une limite à la réaction. Par ailleurs, augmenter la capacité de donneur électronique des groupes phosphines pourrait aussi être utile, afin de favoriser l'étape d'addition oxydante du chlorure d'aryle sur le palladium. Ainsi, le ligand **Sylphos** a été obtenu par l'équipe de J.-C. Hierso en deux étapes à partir du 6,6-diméthylfulvène et comporte un espaceur méthylène entre les deux groupements phosphines et la plateforme ferrocénique. Comme prévu cette nouvelle diphosphine (phosphine tertiaire diaryle) est très différente de **L1-L5** (phosphine tertiaire triaryle) comme cela a été attesté par son déplacement chimique en ^{31}P RMN, trouvé à faible champ de 26,1 ppm, comparé à ceux allant de -69,3 ppm à -2,4 ppm pour les polyphosphines **L1-L5**.¹¹



¹¹ Voir 9 et : (a) M. Beaupérin, E. Fayad, R. Amardeil, H. Cattey, P. Richard, S. Brandès, P. Meunier, J.-C. Hierso, *Organometallics* **2008**, 27, 1506 ; (b) S. Mom, M. Beaupérin, D. Roy, S. Royer, R. Amardeil, H. Cattey, H. Doucet, J.-C. Hierso, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 11592 ; (c) M. Platon, L. Cui, S. Mom, P. Richard, M. Saeys, J.-C. Hierso, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3403.

Après avoir trouvé un ligand efficace pour ce type de couplage croisé, les autres paramètres du système catalytique ont été examinés afin d'être optimisé (Schéma 10, tableau 1). La nature de la base a une très grande influence sur la conversion du 4-chlorobenzonitrile. La présence de NaOAc a conduit à une conversion partielle du chlorure d'aryle, alors que K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 n'ont donné aucun produit de couplage (Tableau 1, entrées 11-13). Les meilleures conversions obtenues avec les acétates sont cohérentes avec le mécanisme de métallation-déprotonation concerté (CMD).¹² L'utilisation de 3 équivalents de KOAc et d'un léger excès d'hétéroaromatiques ont permis d'améliorer la conversion du 4-chlorobenzonitrile à 72% et le rendement isolé correspondant en **7** à 65% (Tableau 1, entrée 16). L'influence d'autres additifs a été examinée : en présence d'un équivalent de Me_4NCl , nBu_4NOAc , et nBu_4NI , des conversions plus faibles ont été obtenues, 32%, 17% et 0%, respectivement (Tableau 1, entrées 17-19).

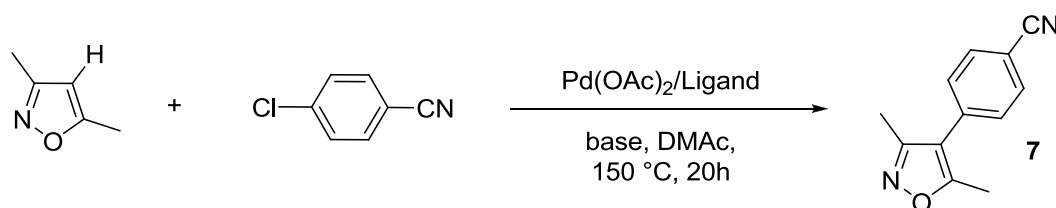


Schéma 10

Tableau 1. Influence des conditions de réaction sur l'arylation du 3,5-diméthylisoxazole par le 4-chlorobenzonitrile.

Entrée	Phosphine	3,5-Diméthylisoxazole (eq.)	Base (eq.)	Additif	Conv. (%)
1	PPh_3	2	KOAc (2)	Sans	0
2	dppf	2	KOAc (2)	Sans	6
3	PCy_3	2	KOAc (2)	Sans	13
4	6	2	KOAc (2)	Sans	11
5	6	2	KOAc (2)	Bu_4NBr	48

¹² (a) D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754 ; D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118.

6	1	2	KOAc (2)	Bu ₄ NBr	17
7	2	2	KOAc (2)	Bu ₄ NBr	20
8	3	2	KOAc (2)	Bu ₄ NBr	7
9	4	2	KOAc (2)	Bu ₄ NBr	17
10	5	2	KOAc (2)	Bu ₄ NBr	15
11	6	1,1	NaOAc (2)	Bu ₄ NBr	40
12	6	1,1	K ₂ CO ₃ (2)	Bu ₄ NBr	0
13	6	1,1	Cs ₂ CO ₃ (2)	Bu ₄ NBr	0
14	6	2	KOAc (3)	Bu ₄ NBr	64
15	6	2	KOAc (4)	Bu ₄ NBr	65
16	6	1,5	KOAc (3)	Bu ₄ NBr	72 (65)
17	6	1,5	KOAc (3)	Me ₄ NCl	32
18	6	1,5	KOAc (3)	Bu ₄ NO Ac	17
19	6	1,5	KOAc (3)	Bu ₄ NI	0

Conditions : Pd(OAc)₂ (0,005 equiv.), phosphine (0,005 equiv.), 4-chlorobenzonitrile (1 equiv), 3,5-diméthylisoxazole (1,1-2 equiv), base (2-4 equiv.), additif (1 equiv.), DMAc, 150 °C, 20 h (non optimisé), conversion du 4-chlorobenzonitrile, le rendement en **7** donné entre parenthèses est isolé.

2. Couplage de divers chlorures d'aryle avec des isoxazoles

Le 3,5-diméthylisoxazole a été efficacement couplé avec 6 autres chlorures d'aryle en présence de 0,5 mol% de Pd(OAc)₂ associées à 0,5 mol% de phosphine ferrocénique **L6** et KOAc comme base (Schéma 11, tableau 2). L'arylation sélective en C4 a été observée en utilisant le 4-chlorobenzaldéhyde, le 4-chloronitrobenzène, et le 2-chlorobenzonitrile, conduisant aux produits de couplages **8**, **9** et **12** avec des rendements égaux ou supérieurs à 70% (Tableau 2, entrées 1, 2 et 5). On peut remarquer que les chlorures d'aryle substitués en *mé*ta réagissent moins bien, le 3-

chlorobenzonitrile et le 3-chloronitrobenzène étant couplés au 3,5-diméthylisoxazole avec des rendements de 55% et 44%, respectivement (Tableau 2, entrées 3 et 4). Enfin la 4-chloropyridine est, elle aussi, peu réactive et a donné **13** avec un rendement moyen de 48% (Tableau 2, entrée 6). On peut remarquer que des nombres de cycles de 80 à 148 ont été obtenus pour les produits **8-13**. Par ailleurs, seul des chlorures d'aryle déficitaires en électrons ont réagi et aucune formation de produit de couplage n'a été détectée lors de l'utilisation de chlorures d'aryle riches en électrons comme le 4-chloroanisole ou la *N,N*-diméthyl-4-chloroaniline.

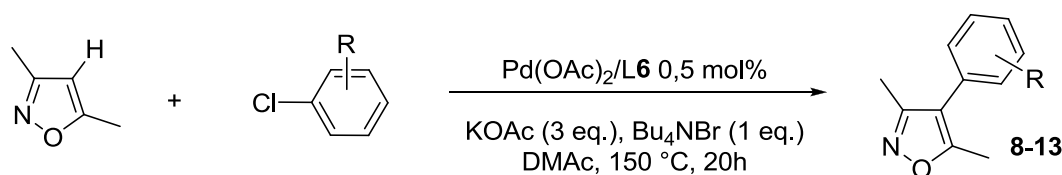
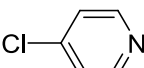


Schéma 11

Table 2. Arylation directe du 3,5-diméthylisoxazole par des chlorures d'aryle.

Entrée	R ou ArCl	Produit final	Rendement (%)
1	4-CHO	8	71
2	4-NO ₂	9	74
3	3-CN	10	55
4	3-NO ₂	11	44
5	2-CN	12	70
6	 .HCl	13	48

Conditions : Pd(OAc)₂ (0,005 equiv.), **L6** (0,005 equiv.), chlorure d'aryle (1 equiv.), 3,5-diméthylisoxazole (1,5 equiv.), Bu₄NBr (1 equiv.), KOAc (3 equiv.), 150 °C, 20 h. Rendements déterminés par GC.

Des résultats similaires ont été obtenus en présence du 3-phényl-5-méthylisoxazole (Schéma 12, tableau 3). Un panel de chlorures d'aryle a été employé et dans tous les cas les isoxazoles arylés en position 4 attendus **14-18**, **21** et **22** ont été obtenus sélectivement en utilisant à nouveau 0,5 mol% de catalyseur. Les chlorures d'aryle substitués en *para* comme le 4-chlorobenzonitrile, le 4-chloronitrobenzène et le 4-chlorobenzaldéhyde ont là encore réagi avec des

rendements de 70% à 73% (Tableau 3, entrées 1-3). Le 4-(trifluorométhyl)chlorobenzène a réagi avec le 3-phényl-5-méthylisoxazole pour donner le produit de couplage **17** avec 66% de rendement (Tableau 3, entrée 4). Des rendements allant de 34 à 39%, dus à la conversion partielle ou la formation de produits secondaires des chlorures d'aryle, ont été obtenus en présence de 3-chloronitrobenzène, 2-chlorobenzonitrile ou de 2-chlorobenzaldéhyde (Tableau 3, entrées 5-7). Finalement, nous avons étudié le couplage des 3- et 4-chloropyridines qui se sont révélées particulièrement réactives, permettant d'obtenir **21** et **22** avec des rendements respectifs de 80% et 78% (Tableau 3, entrées 8 et 9).

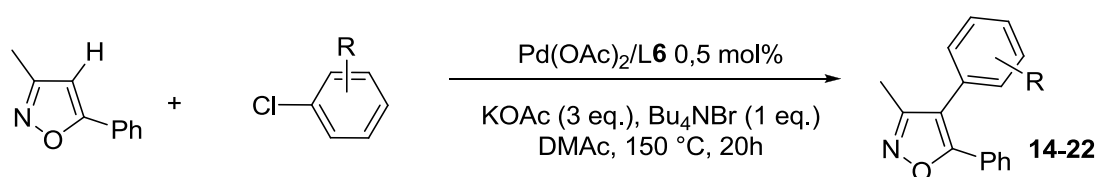
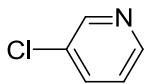
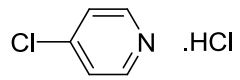


Schéma 12

Table 3. Arylation directe du 3-phényl-5-méthylisoxazole par des chlorures d'aryle.

Entrée	R ou ArCl	Produit	Rendement (%)
1	4-CN	14	73
2	4-NO ₂	15	72
3	4-CHO	16	70
4	4-CF ₃	17	66
5	3-NO ₂	18	38
6	2-CN	19	39
7	2-CHO	20	34
8		21	80
9	 .HCl	22	78

Conditions : Pd(OAc)₂ (0,005 equiv.), **L6** (0,005 equiv.), chlorure d'aryle (1 equiv.), 3-phényl-5-méthylisoxazole (1,5 equiv.), Bu₄NBr (1 equiv.), KOAc (3 equiv.), 150 °C, 20 h. Rendements déterminés par GC.

3. Couplage de divers chlorures d'aryle avec le 2-éthylbenzofurane

Avec les mêmes conditions de réaction, le 2-éthylbenzofurane s'est révélé être un substrat viable pour l'arylation directe catalysée au palladium par des chlorures d'aryle (Schéma 13, tableau 4). Là encore, de bons rendements ont été obtenus avec des chlorures d'aryle *para*-substitués, comme le 4-chloronitrobenzène, le 4-chlorobenzaldéhyde et la 4-chloroacétophénone, allant de 70 à 78% de rendement en produit de couplage (Tableau 4, entrées 2, 4 et 5). Seul le 4-chlorobenzonitrile et le 4-(trifluorométhyl)chlorobenzène ont donné des rendements modérés en **23** et **27** de 56% et 44% respectivement (Tableau 4, entrées 1 et 7). Il est intéressant de mentionner que pour le couplage du 4-chloronitrobenzène, la présence de *n*Bu₄NBr n'a pas été nécessaire pour obtenir un haut rendement en **24** (Tableau 4, entrées 2 et 3), alors que la 4-chloroacétophénone s'est révélée non réactive en absence de ce sel d'ammonium (Tableau 4, entrées 5 et 6). On peut remarquer que le 3-chloronitrobenzène a donné un rendement légèrement meilleur, comparativement aux hétéroaromatiques précédents, donnant le produit de couplage **28** avec 61% de rendement. Pour les produits de couplage **29-31**, obtenus respectivement avec le 2-chlorobenzonitrile et les 3- et 4-chloropyridines, des rendements modérés de 44 à 57% ont été obtenus (Tableau 4, entrées 9-11).

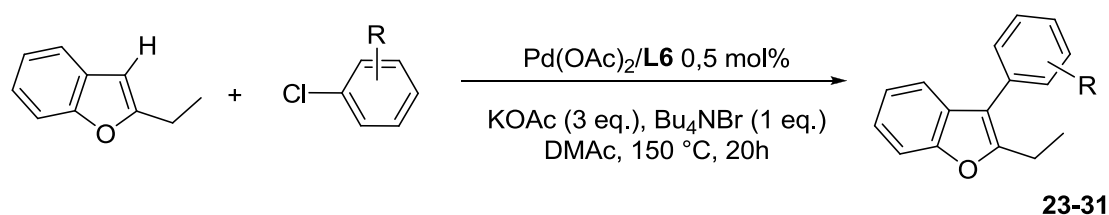
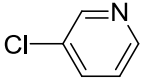
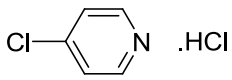


Schéma 13

Table 4. Arylation directe du 2-éthylbenzofurane par des chlorures d'aryle.

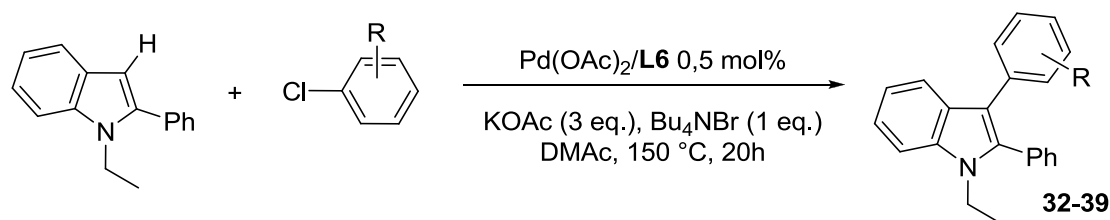
Entrée	R ou ArCl	Produit	Rendement (%)
1	4-CN	23	56
2	4-NO ₂	24	70
3	4-NO ₂	24	75 ^a
4	4-CHO	25	75
5	4-COMe	26	78

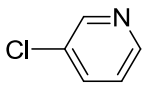
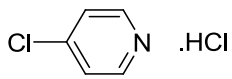
6	4-COMe	26	0 ^a
7	4-CF ₃	27	44
8	3-NO ₂	28	61
9	2-CN	29	53
10		30	44
11		31	57

Conditions : Pd(OAc)₂ (0,005 equiv.), **L6** (0,005 equiv.), chlorure d'aryle (1 equiv.), 2-éthylbenzofurane (1,5 equiv.), Bu₄NBr (1 equiv.), KOAc (3 equiv.), 150 °C, 20 h. Rendements déterminés par GC. ^a Réaction sans *n*Bu₄NBr.

4. Couplage de divers chlorures d'aryle avec le 1-éthyle-2-phénylindole

Le 1-éthyle-2-phénylindole s'est montré particulièrement réactif avec le 4-chlorobenzonitrile ou le 4-chloronitrobenzène en présence de notre système catalytique et les produits arylés en C3, **32** et **33**, ont été obtenus avec les très bons rendements de 88% et 82% respectivement (Schéma 14, tableau 5, entrées 1 et 3). Un moins bon rendement en produit **34** a été obtenu avec le 4-chlorobenzaldéhyde (Tableau 5, entrée 5). On peut remarquer qu'avec ces chlorures d'aryle, des rendements similaires ont été obtenus avec ou sans addition de *n*Bu₄NBr (Tableau 5, entrées 1-6). La réaction a aussi été réalisée avec la 4-chloroacétophénone, sans addition de *n*Bu₄NBr, mais n'a donné qu'un faible rendement de 29% (Tableau 5, entrée 7). Le 2-chlorobenzonitrile a donné **37** avec un rendement modéré de 57%, et les 3- et 4-chloropyridines ont donné les produits de couplage **38** et **39** avec des rendements respectifs de 61% et 71% (Tableau 5, entrées 9-11).

**Schéma 14****Table 5.** Arylation directe du 1-éthyl-2-phénylindole par des chlorures d'aryle.

Entrée	R ou ArCl	Produit	Rendement (%)
1	4-CN	32	88
2	4-CN	32	80 ^a
3	4-NO ₂	33	82
4	4-NO ₂	33	84 ^a
5	4-CHO	34	31
6	4-CHO	34	43 ^a
7	4-COMe	35	28 ^a
8	3-NO ₂	36	62
9	2-CN	37	57
10		38	61
11	 .HCl	39	71

Conditions: Pd(OAc)₂ (0,005 equiv.), **L6** (0,005 equiv.), chlorure d'aryle (1 equiv.), 1-éthyl-2-phénylindole (1,5 equiv.), Bu₄NBr (1 equiv.), KOAc (3 equiv.), 150 °C, 20 h. Rendements déterminés par GC. ^a Réaction sans *n*Bu₄NBr.

5. Couplage de divers chlorures d'aryle avec le 1,2,4-triméthylpyrazole

En l'état de nos connaissances, aucun exemple d'arylation directe intermoléculaire de chlorures d'aryle par des pyrazoles n'a été décrit jusqu'à maintenant.¹³ Trois chlorures d'aryle ont été utilisés en présence de Pd/**L6**, et de très

¹³ Y. L. Choi, H. Lee, B. T. Kim, K. Choi, J.-N. Heo, *Ad. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2041.

bons rendements ont été obtenus (Schéma 15, tableau 6, **42-44** avec 66% à 78% de rendements). Le meilleur rendement est obtenu de manière inattendue avec le 2-chlorobenzonitrile, donnant le produit de couplage **44** avec un rendement de 78%, malgré son encombrement stérique plus important que les autres chlorures d'aryle utilisés.

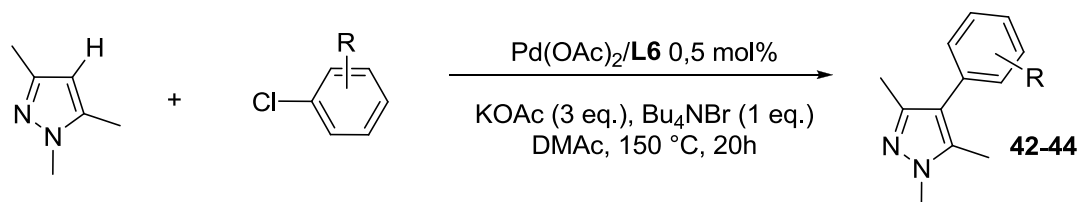


Schéma 15

Table 6. Arylation directe du 1,3,5-triméthylpyrazole par des chlorures d'aryle.

Entrée	R ou ArCl	Produit	Rendement (%)
1	4-NO ₂	42	71
2	4-CHO	43	66
3	2-CN	44	78

Conditions: Pd(OAc)₂ (0,005 equiv.), ligand **L6** (0,005 equiv.), chlorure d'aryle (1 equiv.), 1,3,5-triméthylpyrazole (1,5 equiv.), Bu₄NBr (1 equiv.), KOAc (3 equiv.), 150 °C, 20 h. Rendements déterminés par GC.

6. Etude de la régiosélectivité de la réaction

La réactivité et la régiosélectivité de l'arylation du benzofurane et du *N*-méthylindole avec ce système catalytique ont aussi été examinées. A partir du benzofurane et du 4-chloronitrobenzène, le produit arylé en C2 **40** a été obtenu comme isomère majoritaire (ratio C2:C3 = 11:6) avec un rendement modéré (Schéma 16). Des résultats similaires ont été observés pour l'arylation du *N*-méthylindole, avec la formation de **41a** avec 61% de sélectivité et 42% de rendement (Schéma 17).

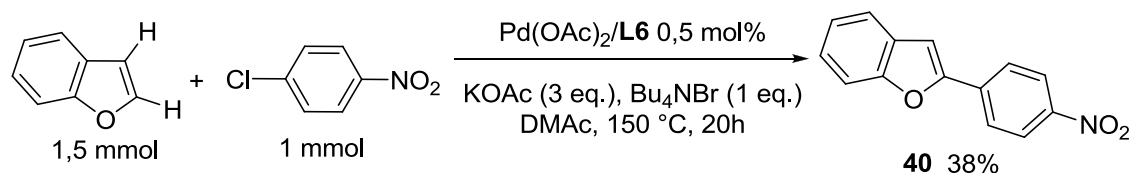


Schéma 16

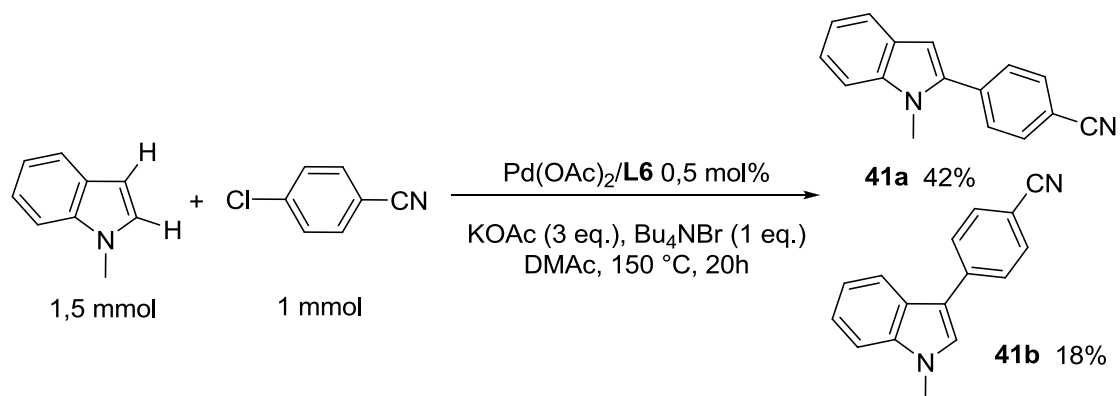


Schéma 17

Finalement, la régiosélectivité de l'arylation directe du 1,5-diméthyl-2-pyrrolecarbonitrile par le 2-chlorobenzonitrile a été examinée. La réaction s'effectue de manière régiosélective en C4 (rapport C3:C4 = 16:84) pour donner **45** avec un rendement modéré, en utilisant toujours 0,5 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{L6}$ comme catalyseur (Schéma 18).

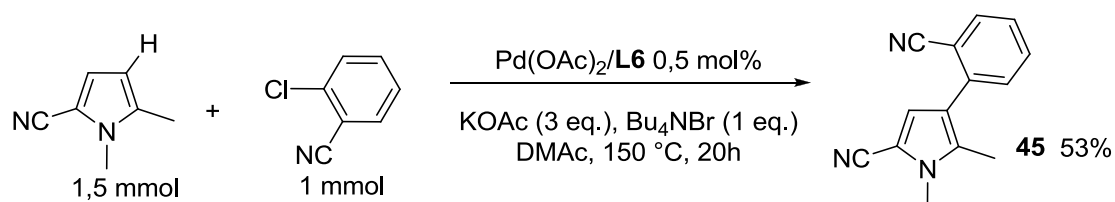


Schéma 18

7. Etude du ligand 6

Afin de mieux comprendre les propriétés essentielles du ligand **L6** en comparaison des autres ligands diphosphine ferrocénique précédemment utilisés,¹⁴ l'équipe de J.-C. Hierso à Dijon a mené des analyses électrochimiques de celui-ci, ainsi que des mesures de constante de couplage ^{31}P - ^{77}Se . Ces mesures de couplage ont permis de voir que, malgré notre intuition première, les phosphores portés par **Sylphos** n'étaient pas plus donneurs que des phosphores de PPh_3 , et moins donneurs que la plupart des groupements phosphines portées par les ligands ferrocéniques déjà utilisés. Les études électrochimiques ont permis de comprendre que la densité électronique des groupements méthyles était en fait transférée sur la partie ferrocénique du ligand et non pas sur les phosphines. On peut en conclure que les performances de **Sylphos** sont dues plus à son faible encombrement stérique grâce aux groupements espaceurs, qu'à ses propriétés électroniques.

CONCLUSION

En conclusion, nous avons décrit des conditions d'arylation directe en C3 d'une large gamme de dérivés hétéroaromatiques par des chlorures d'aryle, déficitaires en électrons, catalysée au palladium. Seulement 0,5 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -diphosphine **L6** comme catalyseur associé à $\text{KOAc}/\text{Bu}_4\text{NBr}$ ont promu ces réactions d'arylation, et des nombres de cycles jusqu'à 176 ont été obtenus. A notre connaissance, ce protocole emploie une plus faible charge en catalyseur que les autres procédures décrites pour l'arylation en C3 ou C4 d'hétérocycles. Ce protocole s'est avéré tolérant pour une variété de groupes fonctionnels sur le chlorure d'aryle comme des formyles, acétyles, nitriles, nitros, ou trifluorométhyles en position *para*, *mé*ta ou *ortho*. En outre, ce protocole est attractif économiquement et d'un point de vue de

¹⁴ (a) V. V. Ivanov, J.-C. Hierso, R. Amardeil, P. Meunier, *Organometallics* **2006**, *25*, 989 ; (b) J.-C. Hierso, R. Smaliy, R. Amardeil, P. Meunier, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1754.

l'environnement, puisque les déchets majoritaires sont AcOH/KCl au lieu d'un sel métallique lorsqu'une procédure de couplage organométallique est utilisée (couplage de Suzuki, Negishi ou Stille). Pour parvenir à cette arylation directe, une nouvelle diphosphine ferrocénique, stable à l'air et stériquement relâchée, **Sylphos**, a été conçue et s'est révélée être supérieure à une variété de ligands mono- et diphosphine testés pour ces couplages. Une évaluation des propriétés de donneur électronique de **Sylphos** par des études électrochimiques et des mesures $^1J_{PSe}$ de son dérivé disélényde indiquent que l'influence des propriétés stériques de **Sylphos** a certainement prévalu sur les caractéristiques électroniques dans ses performances catalytiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions ont été effectuées sous argon (à l'aide d'une rampe à vide), dans des tubes de Schlenk à vis propres et secs. Le DMAc, de qualité analytique, et les différents hétéroaromatiques employés n'ont pas été distillés avant utilisation. Le KOAc (99%) a été utilisé sans être séché. Les réactions ont été suivies par CPG. Les chromatographies sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur plaques de silice *Merck 60F254* et ont été révélées par UV. Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro silice *Merck 230-400 mesh*. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur un appareil Shimadzu GC-2014 : colonne Supelco Equity™ -5 Fused Silica capillary column 30M*0,25 mM épaisseur du film : 0,25 µM.

Les spectres RMN 1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AM 300 et ont été effectués à 20 °C dans du $CDCl_3$, les déplacements chimiques étant donnés en partie par million (ppm, $\delta = 10^{-6}$). La référence interne prise pour le $CDCl_3$ est de 7.26 ppm pour le 1H et de 77,0 ppm pour le ^{13}C . Nous avons utilisé les abréviations suivantes pour l'interprétation des spectres : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (sex) sextuplet, (sept) septuplet, (dd) doublet de doublet, (ddd) doublet de doublet de doublet, (dt) doublets de triplet, (tt) triplet de triplet, (m) multiplet.

Les constantes de couplage sont notées *J* et sont exprimées en Hz.

La synthèse du ligand **L1** a été décrite dans « *Organometallics* **2006**, *25*, 989 ». La synthèse du ligand **L2** a été décrite dans « *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6650 ». La synthèse du ligand **L3** a été décrite dans « *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6453 ». La synthèse des ligands **L4** et **L5** a été décrite dans « *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 11592 ». La synthèse du ligand **Sylphos** a été décrites dans « *ASC Catal.* **2012**, *2*, 1033 ».

Representative procedure for palladium-catalysed direct arylation of heteroaromatic using aryl chloride

As a typical experiment, the reaction of an aryl chloride (1 mmol), heteroaryl derivative (1.5 mmol), KOAc (0.294 g, 3 mmol), *n*Bu₄NBr (0.322 g, 1 mmol, see tables) at 150 °C during 20 h in DMAc (3 mL) in the presence of Pd(OAc)₂ (1.12 mg, 0.005 mmol) and ligand **6** (3.2 mg, 0.005 mmol) were added, and the Schlenk tube purged several times with argon. The Schlenk tube was placed in an oil bath preheated to 150 °C, and the mixture was stirred for 20 h. The reaction mixture was then analyzed by gas chromatography to determine the conversion of the aryl chloride. The solvent was removed by heating of the reaction vessel under vacuum and the residue was charged directly onto a silica gel column. The products were eluted using an appropriate ratio (depending on the polarity of the coupling products) of diethyl ether and pentanes.

4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-benzotrile (7**)¹⁵**

4-Chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 3,5-dimethylisoxazole (0.144 g, 1.5 mmol) affords **7** in 65% (0.129 g) yield.

¹⁵ Y. Fall, C. Reynaud, H. Doucet, M. Santelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4041.

4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-benzaldehyde (8)¹⁵

4-Chlorobenzaldehyde (0.141 g, 1 mmol) and 3,5-dimethylisoxazole (0.144 g, 1.5 mmol) affords **8** in 71% (0.143 g) yield.

3,5-Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-isoxazole (9)¹⁵

4-Chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 3,5-dimethylisoxazole (0.144 g, 1.5 mmol) affords **9** in 74% (0.161 g) yield.

3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-benzotrile (10)

3-Chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 3,5-dimethylisoxazole (0.144 g, 1.5 mmol) affords **10** in 55% (0.109 g) yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.26 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.6, 11.5, 113.1, 114.8, 118.3, 129.7, 131.0, 131.9, 132.3, 133.3, 158.1, 165.9. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₂H₁₀N₂O (198.22): C 72.71, H 5.08; found: C 72.54, H 4.97.

3,5-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-isoxazole (11)¹⁵

3-Chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 3,5-dimethylisoxazole (0.144 g, 1.5 mmol) affords **11** in 44% (0.096 g) yield.

2-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-benzotrile (12)¹⁵

2-Chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 3,5-dimethylisoxazole (0.144 g, 1.5 mmol) affords **12** in 70% (0.139 g) yield.

4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-pyridine (13)

4-Chloropyridine hydrochloride (0.150 g, 1 mmol) and 3,5-dimethylisoxazole (0.144 g, 1.5 mmol) affords **13** in 48% (0.084 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.31 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 7.19 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 10.9, 11.8, 114.5, 123.5, 138.7, 150.3, 158.1, 166.4. elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (174.20): C 68.95, H 5.79; found: C 69.11, H 5.87.

4-(3-Methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)-benzotrile (14)¹⁵

4-Chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 3-methyl-5-phenylisoxazole (0.239 g, 1.5 mmol) affords **14** in 73% (0.190 g) yield.

3-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-phenylisoxazole (15)¹⁵

4-Chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 3-methyl-5-phenylisoxazole (0.239 g, 1.5 mmol) affords **15** in 72% (0.202 g) yield.

4-(3-Methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)-benzaldehyde (16)¹⁵

4-Chlorobenzaldehyde (0.141 g, 1 mmol) and 3-methyl-5-phenylisoxazole (0.239 g, 1.5 mmol) affords **16** in 70% (0.184 g) yield.

3-Methyl-5-phenyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-isoxazole (17)

4-Chlorobenzotrifluoride (0.181 g, 1 mmol) and 3-methyl-5-phenylisoxazole (0.239 g, 1.5 mmol) affords **17** in 66% (0.200 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.26 (s, 3 H), 7.30-7.38 (m, 3 H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 10.5, 114.8, 124.0 (q, J = 272.3 Hz), 125.9 (q, J = 3.9 Hz), 126.9, 127.3, 128.7, 130.0, 130.1, 130.2 (q, J = 33.0 Hz), 134.5, 160.0, 164.9. elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$ (303.28): C 67.32, H 3.99; found: C 67.41, H 4.10. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ = -62.6.

3-Methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-phenylisoxazole (18)¹⁵

3-Chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 3-methyl-5-phenylisoxazole (0.239 g, 1.5 mmol) affords **18** in 38% (0.107 g) yield.

2-(3-Methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)-benzotrile (19)¹⁶

2-Chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 3-methyl-5-phenylisoxazole (0.239 g, 1.5 mmol) affords **19** in 39% (0.101 g) yield.

2-(3-Methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)-benzaldehyde (20)

2-Chlorobenzaldehyde (0.141 g, 1 mmol) and 3-methyl-5-phenylisoxazole (0.239 g, 1.5 mmol) affords **20** in 34% (0.089 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.06 (s, 3 H), 7.12-7.25 (m, 3 H), 7.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.30-7.33 (m, 2 H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.61 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1 H), 9.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 1 H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 10.3, 111.8, 126.4, 126.9, 128.7, 128.8, 129.2, 130.0, 131.9, 133.5, 134.4, 134.6, 160.2, 165.1, 190.7. Elemental analysis: calcd (%) for C₁₇H₁₃NO₂ (263.29): C 77.55, H 4.98; found: C 77.74, H 5.09.

3-(3-Methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)-pyridine (21)¹⁵

3-Chloropyridine (0.114 g, 1 mmol) and 3-methyl-5-phenylisoxazole (0.239 g, 1.5 mmol) affords **21** in 80% (0.189 g) yield.

4-(3-Methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)-pyridine (22)

4-Chloropyridine hydrochloride (0.150 g, 1 mmol) and 3-methyl-5-phenylisoxazole (0.239 g, 1.5 mmol) affords **22** in 78% (0.184 g) yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ =

¹⁶ Hansch, C. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.

2.28 (s, 3 H), 7.22-7.28 (m, 2 H), 7.30-7.40 (m, 3 H), 7.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 8.68 (bs, 2 H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.3, 113.6, 124.4, 127.0, 128.8, 130.3, 139.1, 150.4, 159.2, 165.5$. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (236.27): C 76.25, H 5.12; found: C 76.17, H 5.13.

4-(2-Ethylbenzofuran-3-yl)-benzonitrile (23)¹⁷

4-Chlorobenzonitrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-ethylbenzofuran (0.219 g, 1.5 mmol) affords **23** in 56% (0.138 g) yield.

2-Ethyl-3-(4-nitrophenyl)-benzofuran (24)¹⁷

4-Chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 2-ethylbenzofuran (0.219 g, 1.5 mmol) affords **24** in 75% (0.200 g) yield.

4-(2-Ethylbenzofuran-3-yl)-benzaldehyde (25)¹⁷

4-Chlorobenzaldehyde (0.141 g, 1 mmol) and 2-ethylbenzofuran (0.219 g, 1.5 mmol) affords **25** in 75% (0.188 g) yield.

4-(2-Ethylbenzofuran-3-yl)-acetophenone (26)¹⁷

4-Chloroacetophenone (0.155 g, 1 mmol) and 2-ethylbenzofuran (0.219 g, 1.5 mmol) affords **26** in 78% (0.206 g) yield.

2-Ethyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)-benzofuran (27)¹⁷

4-Chlorobenzotrifluoride (0.181 g, 1 mmol) and 2-ethylbenzofuran (0.219 g, 1.5 mmol) affords **27** in 44% (0.128 g) yield.

¹⁷ Ionita, M.; Roger, J.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2010**, *3*, 367.

2-Ethyl-3-(3-nitrophenyl)-benzofuran (28)

3-Chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 2-ethylbenzofuran (0.219 g, 1.5 mmol) affords **28** in 61% (0.163 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.90 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.54 (m, 2H), 7.67 (m, 1 H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.36 (m, 1 H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 12.8, 20.3, 111.1, 114.4, 118.8, 121.8, 123.0, 123.6, 124.1, 127.9, 129.7, 134.7, 134.9, 148.7, 154, 157.1. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (267.28): C 71.90, H 4.90; found: C 72.04, H 4.85.

2-(2-Ethylbenzofuran-3-yl)-benzonitrile (29)¹⁷

2-Chlorobenzonitrile (0.138 g, 1 mmol) and 2-ethylbenzofuran (0.219 g, 1.5 mmol) affords **29** in 53% (0.131 g) yield.

3-(2-Ethylbenzofuran-3-yl)-pyridine (30)¹⁷

3-Chloropyridine (0.114 g, 1 mmol) and 2-ethylbenzofuran (0.219 g, 1.5 mmol) affords **30** in 44% (0.098 g) yield.

4-(2-Ethylbenzofuran-3-yl)-pyridine (31)¹⁷

4-Chloropyridine hydrochloride (0.150 g, 1 mmol) and 2-ethylbenzofuran (0.219 g, 1.5 mmol) affords **31** in 57% (0.127 g) yield.

4-(1-Ethyl-2-phenylindol-3-yl)-benzonitrile (32)

4-Chlorobenzonitrile (0.138 g, 1 mmol) and 1-ethyl-2-phenylindole (0.331 g, 1.5 mmol) affords **32** in 88% (0.283 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.20-7.60 (m, 12 H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 15.3, 38.7, 108.3, 110.1, 113.5, 119.1, 119.4, 120.8, 122.5,

126.4, 128.6, 128.7, 129.8, 130.8, 131.4, 131.9, 136.1, 138.4, 140.5. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{23}H_{18}N_2$ (322.40): C 85.68, H 5.63; found: C 85.79, H 5.71.

1-Ethyl-3-(4-nitrophenyl)-2-phenylindole (33)

4-Chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 1-ethyl-2-phenylindole (0.331 g, 1.5 mmol) affords **33** in 84% (0.288 g) yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 4.18 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.23-7.55 (m, 10 H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 15.3, 38.7, 110.2, 113.3, 119.1, 121.0, 122.6, 123.5, 126.4, 128.8, 129.5, 130.8, 131.3, 136.1, 138.9, 142.8, 145.0. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{22}H_{18}N_2O_2$ (342.39): C 77.17, H 5.30; found: C 77.24, H 5.47.

4-(1-Ethyl-2-phenylindol-3-yl)-benzaldehyde (34)

4-Chlorobenzaldehyde (0.141 g, 1 mmol) and 1-ethyl-2-phenylindole (0.331 g, 1.5 mmol) affords **34** in 43% (0.139 g) yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.20-7.55 (m, 10 H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 9.97 (s, 1 H). ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 15.3, 38.7, 110.1, 114.1, 119.4, 120.7, 122.4, 126.6, 128.6, 128.7, 129.6, 129.7, 130.9, 131.6, 133.3, 136.1, 138.5, 142.3, 191.8. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{23}H_{19}NO$ (325.40): C 84.89, H 5.89; found: C 84.84, H 5.85.

4-(1-Ethyl-2-phenylindol-3-yl)-acetophenone (35)

4-Chloroacetophenone (0.155 g, 1 mmol) and 1-ethyl-2-phenylindole (0.331 g, 1.5 mmol) affords **35** in 28% (0.095 g) yield. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.18-7.40 (m, 9 H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 15.3, 26.4, 38.6, 110.0, 114.2, 119.5, 120.6, 122.3, 126.7, 128.3, 128.5, 128.6, 129.4, 130.9, 131.8, 133.9, 136.1, 138.2, 140.7, 197.7. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{24}H_{21}NO$ (339.43): C 84.92, H 6.24; found: C 85.04, H 6.17.

1-Ethyl-3-(3-nitrophenyl)-2-phenylindole (36)

3-Chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 1-ethyl-2-phenylindole (0.331 g, 1.5 mmol) affords **36** in 62% (0.212 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 4.18 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.23-7.50 (m, 9 H), 7.55 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 15.3, 38.7, 110.1, 112.9, 119.0, 120.1, 120.7, 122.5, 124.1, 126.5, 128.7, 128.8, 128.9, 130.8, 131.3, 135.4, 136.0, 137.2, 138.2, 148.3. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (342.39): C 77.17, H 5.30; found: C 77.27, H 5.24.

2-(1-Ethyl-2-phenylindol-3-yl)-benzotrile (37)

2-Chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 1-ethyl-2-phenylindole (0.331 g, 1.5 mmol) affords **37** in 57% (0.184 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.20-7.60 (m, 12 H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 15.3, 38.9, 110.0, 112.0, 113.7, 118.7, 119.3, 120.3, 122.3, 126.5, 127.3, 128.2, 128.3, 131.0, 131.2, 132.1, 132.3, 133.2, 136.0, 138.9, 139.5. elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (322.40): C 85.68, H 5.63; found: C 85.61, H 5.60.

3-(1-Ethyl-2-phenylindol-3-yl)-pyridine (38)

3-Chloropyridine (0.114 g, 1 mmol) and 1-ethyl-2-phenylindole (0.331 g, 1.5 mmol) affords **38** in 61% (0.182 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.15-7.45 (m, 8 H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 15.3, 38.7, 110.0, 111.6, 119.1, 120.5, 122.3, 123.0, 126.8, 128.5, 128.6, 130.8, 131.2, 131.4, 136.0, 136.5, 138.0, 146.5, 150.6. Elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (298.38): C 84.53, H 6.08; found: C 84.67, H 6.14.

4-(1-Ethyl-2-phenylindol-3-yl)-pyridine (39)

4-Chloropyridine hydrochloride (0.150 g, 1 mmol) and 1-ethyl-2-phenylindole (0.331 g, 1.5 mmol) affords **39** in 71% (0.212 g) yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ = 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.20-7.50 (m, 8 H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 6.0 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3), δ = 15.3, 38.7, 110.1, 112.4, 119.3, 120.8, 122.5, 124.0, 126.4, 128.8, 130.8, 131.5, 136.2, 138.7, 143.5, 149.5. elemental analysis: calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (298.38): C 84.53, H 6.08; found: C 84.41, H 6.00.

2-(4-Nitrophenyl)-benzofuran (40)¹⁸

4-Chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and benzofuran (0.177 g, 1.5 mmol) affords **40** in 65% regioselectivity and 38% (0.117 g) yield.

4-(1-Methylindol-2-yl)-benzotrile (41a) and 4-(1,2-Dimethylindol-3-yl)-benzotrile (41b)¹⁹

4-Chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 1-methylindole (0.196 g, 1.5 mmol) affords **41a** in 61% regioselectivity and 42% (0.098 g) yield, and **41b** in 39% regioselectivity and 18% (0.042 g) yield,

1,3,5-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-pyrazole (42)²⁰

4-Chloronitrobenzene (0.158 g, 1 mmol) and 1,3,5-trimethylpyrazole (0.165 g, 1.5 mmol) affords **42** in 71% (0.164 g) yield.

¹⁸ Kitamura, Y.; Sako, S.; Tsutsui, A.; Monguchi, Y.; Maegawa, T.; Kitade, Y.; Sajiki, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 718.

¹⁹ Denmark, S. E.; Baird, J. D.; Regens, C. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1440.

²⁰ Fall, Y.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis* **2010**, 127.

1,3,5-Trimethyl-4-(4-formylphenyl)-pyrazole (43)²⁰

4-Chlorobenzaldehyde (0.141 g, 1 mmol) and 1,3,5-trimethylpyrazole (0.165 g, 1.5 mmol) affords **43** in 66% (0.141 g) yield.

2-(1,3,5-Trimethylpyrazol-4-yl)-benzotrile (44)²⁰

2-Chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 1,3,5-trimethylpyrazole (0.165 g, 1.5 mmol) affords **44** in 78% (0.165 g) yield.

4-(2-Cyanophenyl)-1,5-dimethylpyrrole-2-carbonitrile (45)^{10 (a)}

2-Chlorobenzotrile (0.138 g, 1 mmol) and 1,5-dimethyl-2-pyrrolecarbonitrile (0.180 g, 1.5 mmol) affords **45** in 84% regioselectivity and 53% (0.117 g) yield.

Conclusion

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'activation de liaisons C-H d'hétéroaromatiques, outil puissant pour la formation de biaryles. Cette réaction est attractive à la fois d'un point de vue économique et écologique, puisqu'elle permet d'obtenir en une seule étape les composés biaryles en ne formant en général que de l'acide acétique et un sel d'halogénure comme sous-produits. Néanmoins, les exemples décrits dans la littérature utilisent le plus souvent des bromures ou des iodures d'aryle. Peu d'exemples décrivent la réaction avec des chlorures d'aryle pour l'arylation en position C2-C5 d'hétéroaromatiques et encore moins décrivent l'arylation en positions C3-C4. Par ailleurs, les halogénures d'aryle *ortho*- ou *di-ortho*-substitués sont encore des partenaires de couplages peu utilisés.

Nous avons démontré dans un premier temps que l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des bromures d'aryle *ortho*- ou *di-ortho*-substitués était possible par l'utilisation d'une faible charge d'un catalyseur du palladium associé à une polyphosphine ferrocénique. Grâce à notre méthodologie, nous avons été en mesure de synthétiser de nombreux produits jusque-là jamais décrits. De plus, des exemples traitent de l'utilisation de bromures d'aryle possédant une fonction -OH libre et un exemple a été réalisé avec l'alcool furfurylique non protégé. Ce type de réaction devrait être d'un grand intérêt pour la synthèse organique, car il permet d'éviter des étapes de protection/déprotection.

Dans un deuxième temps, nous avons démontré qu'il était possible d'utiliser des chlorures d'aryle pour effectuer la réaction d'arylation directe en position 2 ou 5 de nombreux hétéroaromatiques. L'utilisation du palladium acétate associé à un ligand ferrocénique utilisé à faible charge (0,5 mol%) a permis d'obtenir de très bons résultats avec différents chlorures d'aryle pauvres en électrons. La réaction a pu être réalisée sur des furanes, thiophènes, pyrroles et thiazoles.

Enfin nous avons démontré que des conditions similaires de réaction permettaient l'arylation directe de chlorures d'aryle sur les positions C3 ou C4 d'hétéroaromatiques, tels

des isoxazoles, benzofuranes, indoles ou pyrrazoles. Pour que la réaction soit possible, les positions C2 et C5 doivent être au préalable substituées. Une étude du ligand ferrocénique a permis de démontrer que, pour ces réactions de catalyse, ses propriétés physiques prédominaient sur ses propriétés électroniques.

Si l'on a pu se rendre compte que les ligands polyphosphines ferrocéniques permettaient une avancée considérable pour l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle, en permettant l'utilisation de bromures d'aryle di-*ortho*-substitués ou de chlorures d'aryle, des limitations importantes sont toujours présentes.

Pour l'arylation directe par des bromures d'aryle encombrés, une limitation au niveau des hétéroaromatiques utilisés a été rencontrée, les imidazoles se révélant complètement non réactifs dans nos conditions de réaction. Une modification dans les conditions de réactions, comme l'utilisation d'une base différente, pourrait permettre une amélioration. Des rendements très moyens ont été obtenus lors de l'utilisation du 2,6-diméthylbromobenzène, ce réactif étant encombré et très riche en électrons. Un ligand ferrocénique avec des phosphines comportant des groupements plus donneurs en électrons permettrait peut-être d'améliorer les rendements.

Pour la réaction d'arylation directe par des chlorures d'aryles, la limitation principale de notre système est l'absence de réactivité des chlorures d'aryle neutres ou riches en électrons. Là encore, la synthèse de ligands polyphosphines ferrocéniques plus riches en électrons devrait permettre d'améliorer la réactivité de ces substrats.

Enfin, pour l'arylation directe d'hétéroaromatiques en position C3 ou C4 par des chlorures d'aryle, le panel des hétéroaromatiques doit être amélioré et être ouvert à des hétéroaromatiques tels que les furanes et thiophènes. Par ailleurs, seuls des chlorures d'aryle très déficitaires en électrons ont réagi pour cette réaction. Ces deux points recourent les solutions proposées précédemment.

Utilisation de ligands ferrocéniques associés au palladium pour l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des chlorures ou bromures d'aryle

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium. Comparativement aux autres types de couplages croisés tels que les réactions de Suzuki, Negishi ou Stille, l'arylation directe est plus attractive d'un point de vue économique et écologique puisqu'elle nécessite moins d'étapes et produit moins de déchets. Nous avons démontré que des bromures d'aryle *ortho*- et di-*ortho*-substitués pouvaient donner accès aux produits de couplages avec de très bons rendements même avec des charges très faibles en catalyseur, de l'ordre de 0,05 mol%. De nombreux composés impossibles à former auparavant ont pu être synthétisés. Nous avons ensuite démontré que des chlorures d'aryle pouvaient réagir en positions C2 ou C5 de furanes, thiophènes, pyrroles et thiazoles, par l'utilisation de seulement 0,5 mol% de Pd(OAc)₂ associé à un ligand ferrocénique. Enfin, nous avons démontré qu'en présence d'un autre type de catalyseur Pd-ligand ferrocénique, dans des conditions similaires, des chlorures d'aryle pouvaient aussi être couplés en positions C3 ou C4 d'isoxazoles, d'indoles, de benzofuranes ou de pyrazoles.

Use of ferrocenic ligands associated to palladium for catalysed direct arylation of heteroarenes with aryl bromides or aryl chlorides

During this thesis, we studied the palladium-catalysed direct arylation of heteroarenes with aryl halides. Compared to the other more classical cross-couplings such as Suzuki, Negishi or Stille reactions, direct arylation is more attractive from both economical and ecological points of view. First, we demonstrated that *ortho*- and especially di-*ortho*-substituted aryl bromides can react nicely, with as little as 0.05 mol% catalyst loading. Many products were impossible to obtain with more classical reaction conditions. Then, we demonstrated that aryl chlorides can react at C2 or C5 positions of furans, thiophenes, pyrrole and thiazole, by using only 0,5 mol% of Pd(OAc)₂ associate to a ferrocenyl ligand. Many different electron-poor aryl chlorides, usually non or poorly reactive, gave some very good results. Finally we demonstrated that, by using similar reaction conditions, the reaction can also occurred at C3 or C4 position of isoxazoles, benzofurans, indoles or pyrazoles.

Mots-Clefs : Arylation ; Ferrocene ligands; Homogeneous catalysis ; C-H activation ; Palladium ; Atom economy ; Biaryles.