



**HAL**  
open science

# Propriétés et performances de phosphines ferrocéniques dans le couplage C-O, C-S et C-N : nouvelles méthodologies de synthèse au palladium

Mélanie Platon

► **To cite this version:**

Mélanie Platon. Propriétés et performances de phosphines ferrocéniques dans le couplage C-O, C-S et C-N : nouvelles méthodologies de synthèse au palladium. Autre. Université de Bourgogne, 2012. Français. NNT : 2012DIJOS027 . tel-00818998

**HAL Id: tel-00818998**

**<https://theses.hal.science/tel-00818998>**

Submitted on 29 Apr 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.



UNIVERSITE DE BOURGOGNE

UFR Sciences et Techniques

Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne UMR-CNRS 6302

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**Docteur de l'Université de Bourgogne**

Discipline : Chimie organique, organométallique et catalyse

présentée par

**Mélanie PLATON**

\*\*\*\*\*

***Propriétés et performances de phosphines ferrocéniques  
dans le couplage C–O, C–S et C–N***

***Nouvelles méthodologies de synthèse au palladium***

\*\*\*\*\*

Directeur de thèse

**Professeur Jean-Cyrille HIERSO**

\*\*\*\*\*

Soutenue le 23 Juillet 2012 devant la commission d'examen

F.-X. FELPIN	Professeur à l'Université de Nantes, Nantes	Rapporteur
C. DARCEL	Professeur à l'Université de Rennes, Rennes	Rapporteur
J.-C. CHAMBRON	Directeur de recherche CNRS à l'Université de Bourgogne, Dijon	Examineur
S. PAPOT	Maître de conférences à l'Université de Poitiers, Poitiers	Examineur
J.-C. HIERSO	Professeur à l'Université de Bourgogne, Dijon	Directeur de thèse

# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Jean-Cyrille Hierso pour m'avoir accueillie au sein de l'Institut de Chimie moléculaire de l'Université de Bourgogne pour effectuer ce travail et le valoriser au mieux.

Je souhaite remercier les professeurs Christophe Darcel et François-Xavier Felpin, Jean-Claude Chambron, directeur de recherches au CNRS, et Sébastien Papot, maître de conférences, de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je remercie le CNRS, l'ICMUB, l'université de Bourgogne et la région Bourgogne pour leurs soutiens financiers.

Je tiens à remercier Paul J. Low, professeur à l'université de Durham, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire.

Je voudrais remercier Mark Saeys, professeur à l'université de Singapour, et son doctorant Luchao Cui pour leurs études DFT.

Je remercie toutes les personnes de l'ICMUB qui m'ont aidé dans ce travail (Michel, Marie-Jo, Fanny, Claire, Stéphanie). Je tiens à remercier, tout particulièrement, Sylviane Royer, technicienne exceptionnelle pour la synthèse des lithiens et des ferrocènes, ainsi que pour sa bonne humeur et pour tout ce qu'elle a pu m'apprendre au cours de ces trois années. Je remercie Régine, Jacques et Patrice pour leur aide.

Je souhaite aussi remercier pour son aide, ses chansons et son shuffle, Vincent dit "l'affreux". Au sein de l'institut, je tiens à remercier Malik, Pauline, Matthieu, Julie, Pierre, Emilie, Djily et Marine L.

Je tiens à remercier toute la troupe "Dance in Fusion" : Alix, Jean-Rémi, Marie, Marine L., Marine D., Evane et Lucas, pour les moments qu'on a passé ensemble. Ka mate! Ka mate! Ka ora! Ka mate! Ka mate! Ka ora! Tenei te tangata puhuruhuru. Nana nei i tiki mai, whakawhiti te ra. A hupane! A kaupane! A hupane! A kaupane! Whiti te ra ! Hi.

Je tiens à adresser quelques mots à certains Esirémiens : Issam, Jehan, Arsène et sa "compas fuite", Anass et Florian. Je remercie Jeremy et encore Issam pour m'avoir enseignée

## *Remerciements*

---

la capoeira. Je remercie aussi Zohra et Djamila (les jumelles d'un an d'écart) pour leurs folles soirées et pour avoir "pelpé" avec elles.

Je tiens aussi à remercier Fabrice de Figure2Style pour m'avoir enseigné les bases en hip-hop et pour les cours effectués à son école comme le stage avec Popin Pete et Haspop. Je remercie aussi Anne pour nous avoir permis de shaker, pour ses chorés et pour les stages effectués en présence de J. P. Chandler et Yanis Marshall.

Je souhaite aussi remercier Laurie, Brice, Marion, Marion-Eve et Santi.

Je finirai par remercier mes parents pour l'aide qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études et de ces trois années de doctorat.

Remerciements .....	2
Avant-propos .....	10
Abréviations.....	11
Introduction générale .....	12
Partie I : Généralités sur les polyphosphines ferrocéniques .....	17
I. Introduction.....	18
I.1. Propriétés générales des phosphines tertiaires.....	19
I.2. Ligands polyphosphines tertiaires .....	22
II. Polyphosphines ferrocéniques : synthèse et applications .....	25
II.1. Propriétés de la plateforme ferrocénique .....	25
II.2. Synthèse des polyphosphines ferrocéniques.....	28
II.2.a. Synthèse de phosphines ferrocéniques symétriques.....	28
II.2.b. Synthèse de phosphines ferrocéniques dissymétriques .....	30
II.3. Propriétés des polyphosphines ferrocéniques .....	34
II.3.a. Coordination avec les métaux de transition du groupe 6 et 7.....	35
II.3.b. Coordination avec les métaux de transition du groupe 9 et 11.....	37
II.3.c. Coordination avec les métaux de transition du groupe 10.....	38
II.4. Utilisation des polyphosphines ferrocéniques en catalyse.....	42
Partie II : Synthèse des éthers d'aryle et d'hétéroaryle .....	49
I. Introduction : importance des éthers de diaryle .....	50
II. Synthèse d'éthers de diaryle par voie organique .....	56
II.1. Synthèse de Williamson .....	56
II.2. Réaction de substitution nucléophile aromatique intermoléculaire.....	57
II.3. Macrocyclisation intramoléculaire par substitution nucléophile.....	59
II.4. Utilisation des sels de diaryliodonium.....	60
III. Synthèse d'éthers de diaryle par voie organométallique.....	61
III.1. Réactions promues par le cuivre .....	61
III.1.a. Réaction de condensation d'Ullmann .....	61

III.1.b.	Réaction de condensation de Chan-Evans-Lam .....	66
III.2.	Réactions catalysées au palladium .....	68
III.2.a.	Réactions entre des halogénures d'aryle pauvres en électrons et des phénols ou phénolates .....	69
III.2.b.	Réactions entre des halogénures d'aryle riches en électrons et des phénols ou phénolates .....	75
IV.	Cas des éthers d'aryle hétéroaromatiques .....	79
IV.1.	Couplage au cuivre .....	80
IV.2.	Couplage au palladium .....	83
V.	Mécanisme catalytique de formation d'éthers d'aryle au palladium. ....	86
V.1.	Addition oxydante (AO) .....	87
V.2.	Transmétallation .....	91
V.3.	Élimination réductrice (ER).....	92
VI.	Synthèse d'éthers d'aryle et hétéroaryle : Résultats et discussion .....	98
VI.1.	Influence des ligands polyphosphines ferrocéniques dans l'hétéroarylation du phénol avec une chloropyridine .....	98
VI.2.	Hétéroarylation du phénol avec des chlorures d'hétéroaryle.....	104
VI.3.	Hétéroarylation de phénols fonctionnalisés riches en électrons : cas des fonctionnalisations <i>ortho</i> , <i>mé</i> ta, <i>para</i> .....	106
VI.4.	Hétéroarylation de phénols fonctionnalisés pauvres en électrons : cas des fluorophénols.....	109
VI.5.	Origine de l'efficacité du ligand L8 : étude théorique de l'ER.....	113
VII.	Conclusion.....	121
VIII.	Partie expérimentale .....	123
VIII.1.	Détails des calculs théoriques .....	123
VIII.2.	Structures des intermédiaires et des états de transition.....	123
VIII.3.	Synthèse et caractérisation du ligand L8 1,2-bis(diphénylphosphino)-1'-(diisopropylphosphino)-3',4-di- <i>ter</i> tio-butyl ferrocène.....	126
VIII.4.	Mode opératoire général pour les réactions de couplage .....	127

VIII.5. Caractérisation des produits issus de la réaction de couplage .....	128
Partie III : Synthèse des thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle.....	142
I. Introduction : importance des sulfures de diaryle.....	143
II. Synthèse de thioéthers de diaryle par voie organique.....	146
II.1. Sulfurisation.....	146
II.2. Substitution nucléophile aromatique .....	147
II.2.a. A partir des sels de diazonium.....	147
II.2.b. A partir des halogénures d'aryle .....	148
II.3. Réduction de sulfoxydes et de sulfones.....	149
III. Synthèse de thioéthers de diaryle par voie organométallique .....	150
III.1. Réactions de couplage catalysées par le cuivre .....	150
III.1.a. Réaction de condensation d'Ullmann .....	151
III.1.b. Réaction de type Chan-Evans-Lam .....	154
III.2. Réaction de couplage avec les métaux du groupe 8, le fer .....	155
III.3. Réaction de couplage avec les métaux du groupe 9.....	156
III.3.a. Réaction de couplage catalysée au cobalt .....	156
III.3.b. Réaction de couplage catalysée au rhodium.....	157
III.4. Réaction de couplage avec les métaux du groupe 10.....	158
III.4.a. Réaction de couplage catalysée au nickel .....	158
III.4.b. Réaction de couplage catalysée au palladium .....	159
III.4.b.i) Couplage des halogénures ou pseudo-halogénures d'aryle avec des thiophénols	160
III.4.b.ii) Synthèse de thioéthers hétéroaromatiques .....	169
IV. Etudes mécanistiques des couplages au palladium .....	170
IV.1. Etude de réduction dans la réaction de couplage C-S .....	171
IV.2. Etude mécanistique menée avec le ligand Josiphos.....	175
IV.3. Conclusions et perspectives .....	180
V. Synthèse de thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle : résultats et discussion.....	182
V.1. Conditions opératoires pour la thiolation de la 2-chloropyridine avec le thiophénol	182

V.2. Hétéroarylation du thiophénol 1a avec des halogénures d'hétéroaryle catalysée par une faible charge de palladium/ligand.....	186
V.3. Hétéroarylation à partir de thiols aromatiques fonctionnalisés .....	191
V.4. Hétéroarylation à partir de thiols aromatiques appauvris en électrons.....	196
V.5. Hétéroarylation de thiols aromatiques fluorés.....	197
V.6. Etudes mécanistiques préliminaires.....	198
VI. Conclusions et perspectives .....	201
VII. Partie expérimentale .....	203
VII.1. Synthèse et caractérisation du ligand L8 1,1',3,3'-tétra(diphénylphosphino)ferrocène .....	203
VII.2. Mode opératoire général pour les réactions de couplage.....	204
VII.3. Caractérisation des produits issus de la réaction de couplage .....	205
Partie IV : Couplage C–N pour la synthèse de carbazoles et de triarylamine .....	223
I. Introduction : modes de synthèse des carbazoles .....	224
II. Synthèse des carbazoles par voie organique .....	228
II.1. Synthèse de Fischer-Borsche.....	228
II.2. Synthèse de Bucherer .....	229
II.3. Synthèse de Graebe-Ullmann .....	230
II.4. Synthèse de Cadogan.....	231
II.5. Synthèse de Tauber.....	232
III. Préparation des carbazoles assistée par le fer.....	233
IV. Synthèse des carbazoles catalysée au palladium.....	234
IV.1. Réactions intramoléculaires .....	234
IV.2. Synthèse des carbazoles à partir d'indoles.....	239
IV.3. Synthèse des carbazoles à partir des anilines.....	240
V. Synthèse de carbolines catalysée au palladium.....	248
VI. Généralités mécanistiques .....	250

VII. Polyphosphines ferrocéniques pour le couplage C–N : vers l'hétérocyclisation intermoléculaire pallado-catalysée .....	251
VII.1. Synthèse de diarylamines : résultats et discussion.....	252
VII.1.a. Screening catalytique à l'aide de DPPF .....	252
VII.1.b. Performance des ligands polyphosphines ferrocéniques pour l'amination de 1,2-dihalobenzènes.....	254
VII.1.c. Choix de la base et de la température .....	258
VII.1.d. Influence de l'halogénure.....	261
VII.1.e. Efficacité du système catalytique sur les anilines fonctionnalisés et autres dérivés aminés d'hétérocycles.....	262
VII.1.f. Performances du système catalytique sur des 1,2-dichlorobenzènes fonctionnalisés 265	265
VII.1.g. Réactions de couplage entre anilines et 1,2-dichlorobenzènes tous deux fonctionnalisés .....	266
VII.1.h. Réactions de couplage avec des 1,2-dibromo(hétéro)arènes.....	269
VII.2. Synthèse de carbazoles : résultats et discussion.....	270
VII.2.a. Synthèse à partir d'une 2-halogénobiarylamine .....	270
VII.2.b. Synthèse « un seul pot » à partir de l'aniline et du 1,2-dichlorobenzène .....	271
VII.2.c. Synthèse à partir de l'aniline et du 1,2-dibromobenzène .....	272
VII.2.d. Conclusions et perspectives .....	274
VIII. Synthèse de triarylamines .....	275
VIII.1. Repères bibliographiques .....	276
VIII.2. Objectifs de synthèse .....	280
VIII.3. Synthèse sélective préliminaire des diarylamines 18 et 21 .....	282
VIII.4. Synthèse de triarylamines .....	282
VIII.5. Conclusions.....	284
IX. Partie expérimentale .....	285
IX.1. Synthèse et caractérisation du 1,2-bis(diphénylphosphino)-1'- (di[isopropyl]phosphino)-4- <i>tert</i> -butylferrocène L5 .....	285
IX.2. Synthèse et caractérisation du 1,1'-bis(diisopropylphosphino)-3,3'-di- <i>tert</i> - butylferrocène L10 .....	286
IX.3. Mode opératoire des réactions de couplage .....	287

IX.4. Caractérisation des produits issus de la réaction de couplage. ....	287
Conclusion générale.....	301

# Avant-propos

Chaque partie de ce manuscrit sont indépendantes les unes des autres. La numérotation des chapitres, des molécules et des notes de bas de page est propre à chaque partie.

La synthèse des produits ont été conduites à l'aide de rampes à vide et sous atmosphère inerte (argon) en utilisant des tubes de Schlenk. Chaque réaction a été réalisée deux fois au minimum. Les solvants utilisés ont été préalablement distillés sous atmosphère inerte en présence de l'agent déshydratant et désoxygénant approprié, et la verrerie stockée à l'étuve à 110 °C. Les solvants deutérés ont été distillés sous atmosphère inerte en présence d'amalgame NaK sauf CDCl<sub>3</sub> stocké sans précaution particulière.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur gel de silice d'aluminium avec un agent fluorescent à 254 nm (Merck). Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice 0,035-0,070 mm (ACROS). Les plaques préparatives en verre ont été réalisées sur gel de silice avec un agent fluorescent à 254 nm (Sigma Aldrich).

Les spectres RMN ont été enregistrés sur les spectromètres 300 MHz Bruker Avance, 500 MHz Bruker Avance et 600 MHz Bruker Avance II.

Les spectres de masse exacte ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker microOTOF-Q par électrospray et sur un spectromètre Bruker Ultraflex II LRF 2000.

Les analyses par GC ont été réalisées sur un Shimadzu GC-2014 avec un détecteur à ionisation de flamme.

# Abréviations

AO	addition oxydante
DBU	1,8-diazabicyclo-undec-7-ène
DiPPF	bis( <i>diisopropylphosphino</i> )ferrocène
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMAc	diméthylacétamide
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DMC	diméthylcarbonate
DME	diméthoxyéthane
DMEDA	<i>N,N'</i> -diméthyle éthylène diamine
DMF	<i>N,N'</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPBz	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
DPPE	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
DPPF	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
ER	élimination réductrice
HMPA	hexaméthylphosphoramide
L	ligand
MW	micro-ondes
NBD	norbornadiène
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
PIP	pipéridine
RMN	résonance magnétique nucléaire
TBAB	bromure de <i>n</i> -tétrabutylammonium
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	tétraméthylène diamine
TOF	turn over frequency
TON	turn over number

# Introduction générale

Toutes les molécules organiques sont construites sur un squelette carboné. Ainsi, la formation des liaisons carbone-carbone a revêtu une très grande importance dès les prémices de la chimie organique moderne et a résulté en la mise au point de réactions fondamentales de la chimie organique, comme par exemple les réactions d'aldolisation,<sup>1</sup> la réaction de Wittig<sup>2</sup> ou des réactions faisant intervenir les réactifs de Grignard.<sup>3</sup>

Depuis cinq décennies, l'étude de la formation de la liaison carbone-carbone a connu un réel succès par l'apport de la catalyse à l'aide de métaux de transition<sup>4</sup> tels que le palladium,<sup>5</sup> le cuivre,<sup>6</sup> le ruthénium,<sup>7</sup> le nickel,<sup>8</sup> etc. La catalyse par les métaux a fourni des étapes clés de synthèse depuis la fabrication de molécules naturelles,<sup>9</sup> jusqu'au développement de matériaux inorganiques.<sup>10</sup> De manière plus générale, la catalyse possède également un rôle très important dans notre quotidien aussi bien au niveau biologique (la catalyse enzymatique pour la respiration, la photosynthèse des végétaux, etc.) qu'au niveau des produits de consommation courante des sociétés industrielles (produits phytosanitaires, raffinage du pétrole, pots catalytiques des voitures, etc.).

Un catalyseur est un composé permettant d'accélérer une réaction chimique thermodynamiquement possible par le biais d'un chemin réactionnel favorable, demandant moins d'énergie et formant des états de transition plus stables. Le catalyseur n'est pas

<sup>1</sup> Schetter, B. ; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506-7525.

<sup>2</sup> a) Palacios, F. ; Alonso, C. ; Aparicio, D. ; Rubiales, G. ; de los Santos, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523-575. b) Fairlam, I. J. S. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 1021-1024.

<sup>3</sup> a) Shino, H. ; Oshima, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081-2091. b) Seyferth, D. *Organometallics* **2009**, *28*, 1598-1605.

<sup>4</sup> a) L. S. Hegedus in *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2<sup>nd</sup> Ed., University Science Books : Sausalito, **1999**. b) *Transition Metals for Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed., (Eds. M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH : Weinheim, **2004**. c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Eds. A. De Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. d) Ackermann, L. ; Vicente, R. ; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792-9826. e) Jana, R. ; Pathak, T. P. ; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.

<sup>5</sup> *Handbook of Organopalladium Chemistry in Organic Synthesis* (Ed. E. Negishi), Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, Vol. 1-2.

<sup>6</sup> a) Monnier, F. ; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971. b) Rao, H. ; Fu, H. *Synlett* **2011**, *6*, 745-769.

<sup>7</sup> Trost, B. M. ; Frederiksen, M. U. ; Rudd, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630-6666.

<sup>8</sup> Rosen, B. M. ; Quasdorf, K.W. ; Wilson, D. A. ; Zhang, N. ; Resmerita, A.-M. ; Garg, N. K. ; Percec, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346-1416.

<sup>9</sup> Fischer, C. ; Koenig, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 59-74.

<sup>10</sup> J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke in *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books : Mill Valley, CA, **1987**.

consommé ou transformé à la fin de la réaction. Ainsi, un catalyseur peut agir sur un acte élémentaire ou sur le bilan d'une réaction en favorisant une réactivité plutôt qu'une autre. Une caractéristique importante du catalyseur est de ne pas être consommé lors de la réaction, on peut considérer qu'il régénère sa forme active. L'idéal serait que le nombre d'utilisation soit infini, mais en réalité un catalyseur vieillit. Par exemple, les catalyseurs métalliques solides voient leur activité bloquée par empoisonnement (dépôt de carbone, détérioration des sites actifs). En catalyse homogène, la désactivation d'un catalyseur est due à la formation d'agrégats. L'efficacité d'un catalyseur dépend du nombre de cycles successifs qu'il peut réaliser, cela se traduit par le terme turnover number. Le turnover number correspond au nombre de moles de substrat converties par le catalyseur avant d'être désactivé.

La catalyse homogène par les métaux de transition pour la formation de la liaison carbone-carbone possède un fort potentiel car les propriétés électroniques et stériques des complexes métalliques permettent d'influencer la réactivité et la sélectivité de la réaction. Le palladium a joué au sein de la famille des métaux de transition du groupe 10 un rôle essentiel dans le développement des réactions de couplage carbone-carbone. Ainsi de nombreuses réactions catalysées par le palladium ont été mises au point comme par exemple les réactions de Tsuji-Trost,<sup>11</sup> de Mizoroki-Heck,<sup>12</sup> de Suzuki-Miyaura,<sup>13</sup> de Migita-Stille,<sup>14</sup> de Sonogashira-Hagihara,<sup>15</sup> de Negishi<sup>16</sup> et de Kumada-Corriu,<sup>17</sup> permettant une voie de synthèse convergente et simplifiée des molécules complexes, portant éventuellement des fonctions sensibles (Figure 1).<sup>18</sup>

---

<sup>11</sup> Trost, B. M. ; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2944.

<sup>12</sup> Zeni, G. ; Larock, R.C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644-4680.

<sup>13</sup> a) Kotha, S. ; Lahiri, K. ; Kashibath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695. b) Felpin, F.-X. ; Ayad, T. ; Mitra, S. *Eur. J. Org. Chem* **2006**, 2679-2690.

<sup>14</sup> Espinet, S. ; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.

<sup>15</sup> a) Chinchilla, R. ; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922. b) Doucet, H. ; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834-871.

<sup>16</sup> Negishi, E.-i ; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2018.

<sup>17</sup> Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669-679.

<sup>18</sup> Magano, J. ; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.

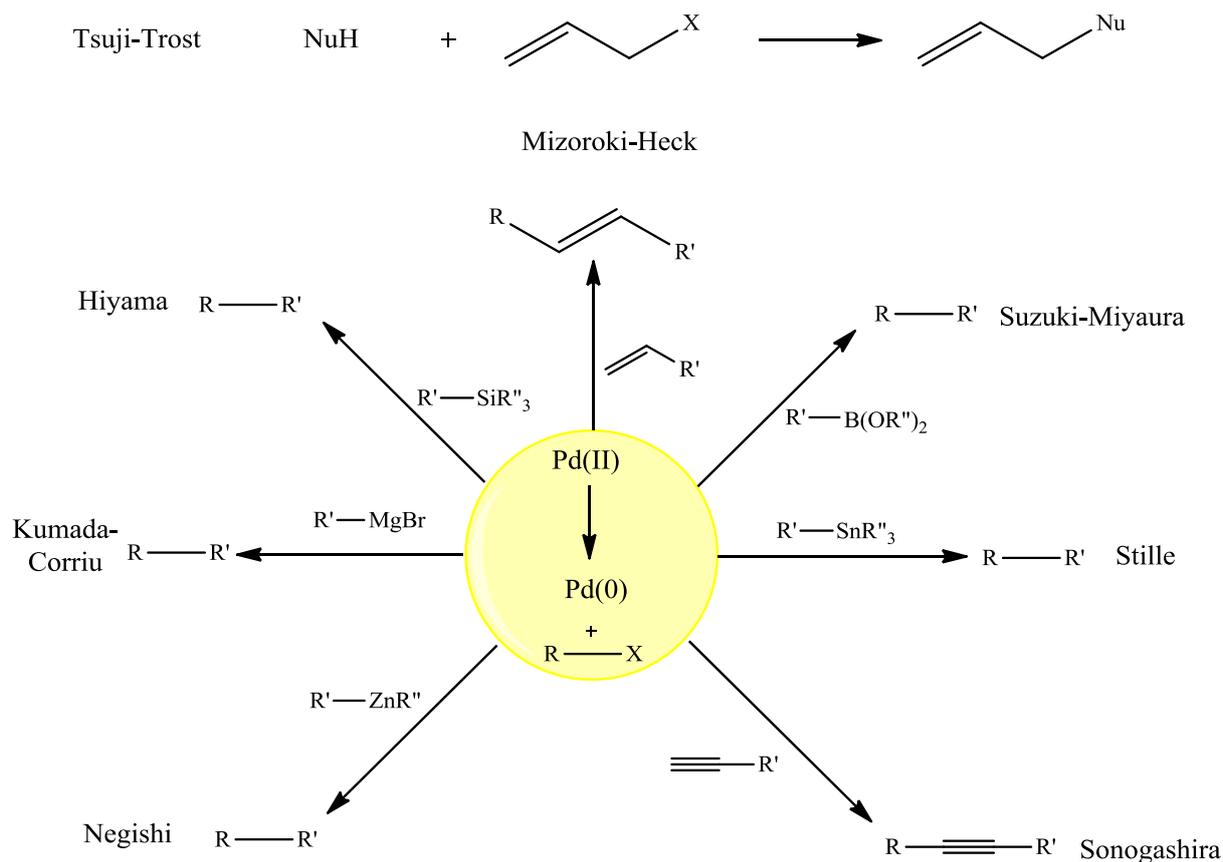


Figure 1 : réactions catalysées au palladium

Afin d'améliorer les réactions de catalyse, l'étude de la réactivité et le développement de familles de ligands auxiliaires efficaces pour le couplage carbone-carbone est donc devenu primordiale.

Depuis 2001, afin d'orienter la catalyse métallique vers une conception plus éco-compatible de la chimie, nous avons choisi au sein du laboratoire de développer des auxiliaires de catalyse polyphosphines ferrocéniques tri- et tétradentes permettant par leur robustesse en condition catalytique de diminuer la quantité de métal à utiliser.<sup>19</sup> La polydentarité permet d'offrir une possibilité multiple de coordination au métal catalytique, afin de retarder sa désactivation. Ce projet a permis de développer une bibliothèque de plusieurs dizaines de ligands originaux et également d'acquérir une expérience transversale en chimie organométallique au palladium. Le couplage biphenylique (réaction de Suzuki-

<sup>19</sup> a) Hierso, J.-C. ; Smaliy, R. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1754-1769. b) Hierso, J.-C. ; Beaupérin, M. ; Meunier, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3767-3780.

Miyaura) avec des bromures ou chlorures d'aryles<sup>20</sup> a été ainsi réalisé avec une grande efficacité (nombre de rotation TONs pouvant s'élever jusqu'à 100 000), comme l'arylation des oléfines terminales<sup>20</sup> (réaction de Heck, TONs pouvant atteindre 1 000 000), l'arylation d'alcyne terminaux fonctionnalisés<sup>21</sup> (réaction de Sonogashira, TONs pouvant s'élever jusqu'à 900 000), l'amination allylique<sup>22</sup> (réaction de Tsuji-Trost, TONs pouvant atteindre 10 000). Ce savoir-faire est mis à profit à l'occasion de ce travail pour développer de nouveaux projets.

Alors que jusqu'à maintenant, le laboratoire avait axé ses efforts sur le couplage carbone-carbone,<sup>23</sup> de nouvelles méthodologies de synthèse au palladium visant à former des liaisons carbone-hétéroatome ont été développées. Ces liaisons carbone-hétéroatome sont fondamentales dans la chimie hétérocyclique pour leur formation ou leur fonctionnalisation. Des hétérocycles variés sont présents dans le domaine pharmaceutique (pyrimidines, etc.), dans le domaine phytosanitaire (carbazoles, etc.), dans le domaine des cosmétiques et dans bien d'autres domaines tels que les matériaux optiques ou électroniques (thiophènes). Les hétérocycles sont aussi largement présents dans les substances naturelles organiques dont beaucoup d'entre elles possèdent des propriétés biologiques sur les organismes vivants végétaux et animaux.

Le couplage carbone-azote (C–N) a été étudié en couplant des anilines avec des 1,2-dihalogénobenzènes afin de synthétiser des 2-halogénobiaryle amines. Après la synthèse de ces composés 2-halogénobiaryle amines, des essais ont été effectués afin d'obtenir soit des carbazoles, d'intérêt pharmaceutique, soit des triarylamines pour leurs propriétés électroniques. Le couplage carbone-oxygène (C–O) a été examiné pour des réactions entre des phénols et des halogénures d'hétéroarènes. Le couplage carbone-soufre (C–S) a été traité en faisant réagir une grande variété de thiophénols avec des halogénures d'hétéroarènes. Les principes d'économie de métal ont guidé ces études, pour lesquelles la minimisation des quantités de catalyseur a été soigneusement étudiée et rendue possible par le criblage

---

<sup>20</sup> Hierso, J.-C. ; Fihri, A. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4490-4499.

<sup>21</sup> Hierso, J.-C. ; Fihri, A. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3473-3476.

<sup>22</sup> a) Hierso, J.-C. ; Fihri, A. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. ; Doucet, H. ; Santelli, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9759-9766. b) Fihri, A. ; Hierso, J.-C. ; Vion, A. ; Nguyen, D. H. ; Urrutigoity, M. ; Kalck, P. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1198-1202.

<sup>23</sup> a) Smaliy, R. ; Beaupérin, M. ; Cattey, H. ; Meunier, P. ; Hierso, J.-C. *Organometallics* **2009**, *28*, 3152-3160. b) Roger, J. ; Mom, S. ; Beaupérin, M. ; Royer, S. ; Meunier, P. ; Ivanov, V. V. ; Doucet, H. ; Hierso, J.-C. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 296-305. c) Roy, D. ; Mom, S. ; Beaupérin, M. ; Doucet, H. ; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6650-6654. d) Roy, D. ; Mom, S. ; Lucas, D. ; Cattey, H. ; Hierso, J.-C. ; Doucet, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6453-6461.

systematique des ligands polydentes du laboratoire. Finalement, lorsque cela a été possible, l'accent a été mis sur la compréhension « structure réactivité » des nouveaux systèmes et méthodologies, sujets de ce travail de thèse.

# **Partie I : Généralités sur les polyphosphines ferrocéniques**

## I. Introduction

Le catalyseur accélère une réaction thermodynamiquement possible lors d'un cycle d'étapes réactionnelles élémentaires successives au terme duquel il est régénéré. Pour une réaction catalytique donnée, les performances des catalyseurs métalliques en termes d'activité et de sélectivité peuvent être améliorées par l'utilisation d'auxiliaires catalytiques coordonnant le métal. Cette action de coordination est souvent l'œuvre de molécules organiques communément appelées ligands. Le ligand incorpore des atomes ou des groupes d'atomes que l'on distingue souvent comme donneurs (ou accepteur) d'électrons  $\sigma$  ou  $\pi$  à un métal de transition. Parmi la première catégorie, le phosphore, sous sa forme tertiaire avec un doublet électronique disponible, joue un rôle essentiel dans la stabilisation des espèces métalliques.<sup>1</sup>

Les phosphines sont relativement facilement synthétisées et sont d'excellents groupements coordinants pour les métaux de transition. De plus, les effets stériques et électroniques des ligands phosphines sont aisément modulables.

Depuis les années 60, la chimie des métaux de transition et des ligands phosphines tertiaires a fortement été développée grâce à la grande modularité de leur synthèse et d'abord sur la base d'espèces monophosphines incorporant un seul atome de phosphore.<sup>2</sup> Les ligands diphosphines ont également attiré l'attention grâce à leurs excellentes propriétés de stabilisation de la plupart des métaux de transition par effet de pince chélatante.<sup>3</sup> En périphérie de ces progrès, des ligands polyphosphines tridentes et tétradentes ont été également imaginés et synthétisés, dont l'impact sur la catalyse moderne est notable comme détaillé par la suite.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> a) *Organophosphorus reagents: a practical approach in chemistry* (Eds P. J. Murphy), Oxford University Press, **2004**. b) *Phosphorus compounds: Advanced tools in catalysis and materials sciences* (Eds M. Perruzzini, L. Gonsalvi), Springer : Dordrecht, Netherlands, **2011**.

<sup>2</sup> a) Nguyen, H. N. ; Huang, X. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818-11819. b) Barder, T. E. ; Biscoe, M. R. ; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2007**, *26*, 2183-2192. c) Rataboul, F. ; Zapf, A. ; Jackstell, R. ; Harkal, S. ; Riermeier, T. ; Monsees, A. ; Dingerdissen, U. ; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2983-2997.

<sup>3</sup> Caminade, A. M. ; Laurent, R. ; Chaudret, B. ; Majoral, J.-P. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178-180*, 793-821.

<sup>4</sup> Mayer, H. A. ; Kaska, W. C. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1239-1272.

## I.1. Propriétés générales des phosphines tertiaires

Les progrès des systèmes catalytiques par la chimie de ligand monodentes et bidentes ont majoritairement reposé sur le développement de la compréhension des effets électroniques des substituants portés par le phosphore, mais également sur l'approche de concepts liés aux propriétés stériques, en particulier l'angle de Tolman pour les monophosphines et « l'angle de débattement (ou bite angle) » pour les diphosphines chélatantes.

Ainsi, par exemple des substituants alkyles (donneurs sigma) sur des phosphines tertiaires verront un transfert renforcé de leur densité électronique à la paire électronique libre du phosphore, et donc par conséquent au métal de transition éventuellement coordonné, ce qui aura pour conséquence d'activer ou désactiver des étapes élémentaires des cycles catalytiques.

Dans le cas des monophosphines, Tolman a introduit le concept d'angle conique pour les ligands phosphines monodentes.<sup>5</sup> Cet angle  $\theta$  est défini comme l'angle apical du cône cylindrique centré à 2,28 Å à partir de l'atome de phosphore (Figure 2). Cet angle de cône  $\theta$  est dépendant des effets stériques et électroniques des substituants R sur l'atome de phosphore.

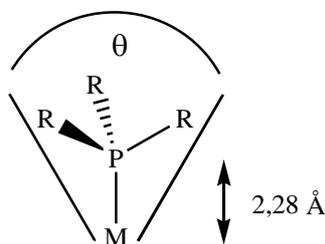


Figure 2 : angle conique défini par Tolman pour les ligands phosphines monodentes

Dans le cas des ligands bidentes, le concept d'angle de cône ne permet pas à lui seul d'expliquer leurs propriétés stériques et électroniques et leur influence sur les étapes du cycle catalytique. La différence entre les ligands monodentes et les ligands bidentes est le squelette du ligand. Le squelette du ligand bidente oblige les deux atomes de phosphore à rester à une distance spécifique. C'est pourquoi un autre concept a été développé pour les ligands bidentes, l'angle de débattement. Cet angle de débattement a été introduit par C. P. Casey et

<sup>5</sup> Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313-348.

G. T. Whiteker.<sup>6</sup> Cet angle de débattement est défini par l'angle  $\theta'$  formé par les deux atomes de phosphore et le métal (Figure 3). Celui-ci peut avoir une influence qui a été distinguée comme étant soit de nature stérique soit électronique.<sup>7</sup>

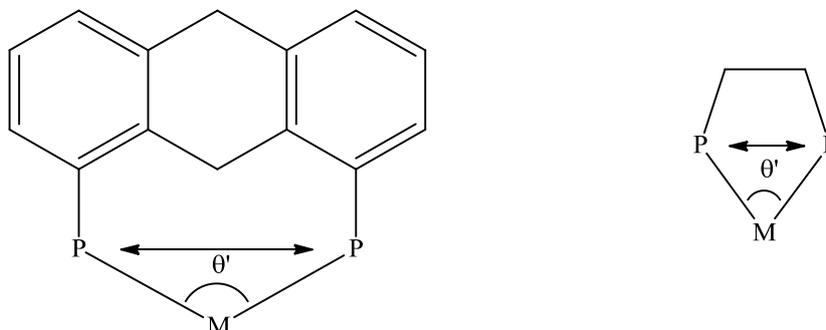


Figure 3 : angle de débattement pour les ligands bidentes défini par Casey et Whiteker

L'effet stérique de l'angle de débattement est relié aux interactions des substituants présents sur les deux atomes de phosphore et à la structure générale du squelette du ligand. Ces interactions stériques modifient l'énergie des états de transition du cycle catalytique, ce qui impacte l'activité et/ou la sélectivité du système catalytique.

L'effet dit électronique de l'angle de débattement est associé aux changements de densité électronique induits sur le métal par le mode de coordination transmis à travers les liaisons chimiques.

Pour les ligands bidentes, si l'encombrement stérique est augmenté, certaines géométries de complexes métalliques peuvent être favorisées ou défavorisées. Ceci a été démontré par exemple dans le cas de l'hydrocyanation des alcènes. L'hydrocyanation correspond à l'addition de cyanure d'hydrogène sur un alcène. Cette réaction est une voie de synthèse menant à la formation des nitriles. Par exemple, sur la réaction d'hydrocyanation du styrène catalysée au nickel dont l'étape limitante du cycle catalytique est l'élimination réductrice, les diphosphines possédant un large angle de débattement déstabiliseront une géométrie plan carré des complexes du Ni(0), et stabiliseront une géométrie tétraédrique des complexes du

<sup>6</sup> Casey, C. P. ; Whiteker, G. T. *Isr. J. Chem.* **1990**, *30*, 299-304.

<sup>7</sup> a) Birkholz, M.-N. ; Freixa, Z. ; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099-1118. b) van Zeist, W.-J. ; Visser, R. ; Bickelhaupt, F. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6112-6115. c) Freixa, Z. ; van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2003**, 1890-1901. d) van Leeuwen, P. W. N. M. ; Kamer, P. C. J. ; Reek, J. N. H. ; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2769.

Ni(0) (Figure 4, Tableau 1).<sup>8</sup> L'étape d'élimination réductrice est en compétition avec la désactivation. Comme le montre le Tableau 1, lorsque l'angle de débatement du ligand diphosphine augmente, le rendement de la réaction augmente jusqu'à une limite qui constitue l'optimale (Sixantphos). Ici, les ligands diphosphines génèrent des espèces catalytiques plus actives et résistantes à la désactivation.

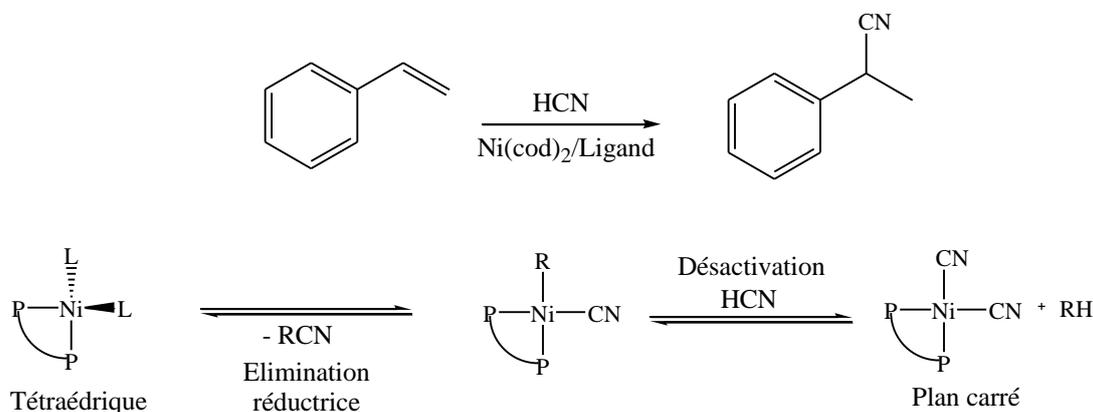
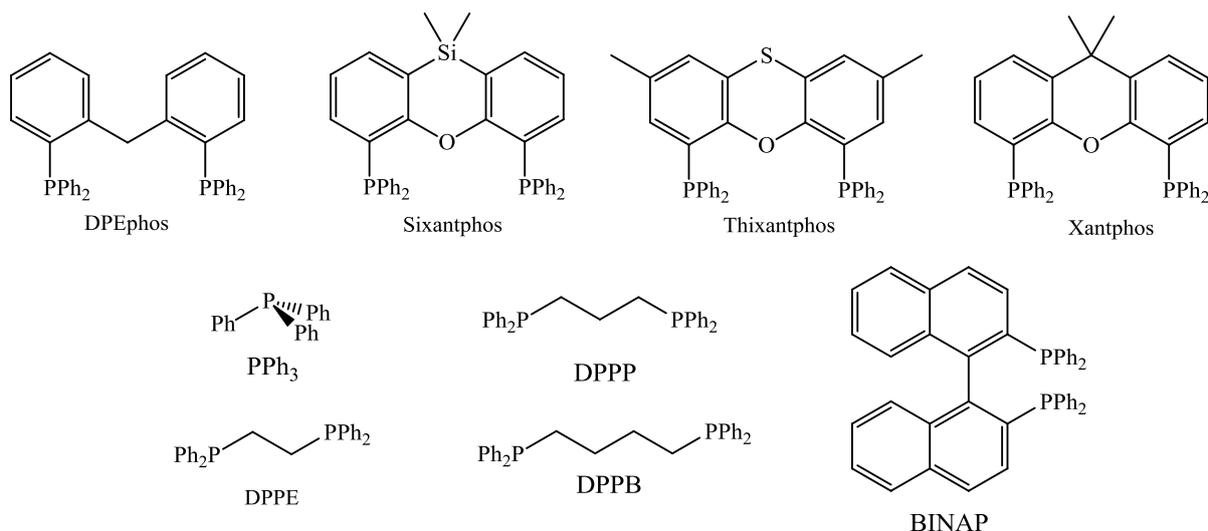


Figure 4 : hydrocyanation du styrène. Compétition entre l'élimination réductrice et la réaction de désactivation

Tableau 1 : hydrocyanation du styrène catalysée au nickel en présence de ligands diphosphines

Ligand	Angle de débatement (°)	Rendement (%)
PPh <sub>3</sub>	0	0
DPPE	79	<1
DPPP	87	4
BINAP	85	4
DPPB	99	3
DPEphos	101	35
Sixantphos	105	94
Thixantphos	106	69
Xantphos	109	27

<sup>8</sup> Kranenburg, M. ; Kamer, P. C. J. ; van Leeuwen, P. W. N. M. ; Vogt, D. ; Keim, W. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 21, 2177-2178.



Cet exemple illustre bien notre propos sur l'intérêt d'une bonne connaissance de la structure des ligands.

## I.2. Ligands polyphosphines tertiaires

On peut communément distinguer différentes structures de polyphosphines.<sup>9</sup> Des phosphines tripodales ont été synthétisées et valorisées (Figure 5).<sup>10</sup>

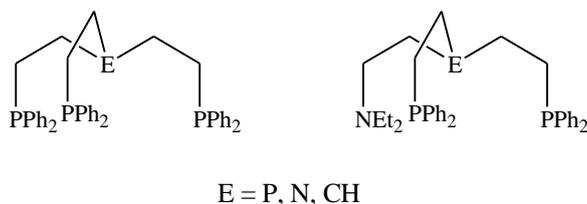


Figure 5 : exemples de polyphosphines tripodales

Les phosphines linéaires (Figure 6) ont aussi un grand intérêt en raison de leurs modes de coordination très variés et leur possible coordination polynucléaire.<sup>11</sup> Les différents modes

<sup>9</sup> a) Pascariu, A. ; Iliescu, S. ; Popa, A. ; Iliu, G. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 684, 3982-4000. b) Hierso, J.-C. ; Amardeil, R. ; Bentabet, E. ; Broussier, R. ; Gautheron, B. ; Meunier, P. ; Kalck, P. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 236, 143-206. c) Cotton, F. A. ; Hong, B. *Progr. Inorg. Chem.* **1992**, 40, 179-289.

<sup>10</sup> a) Boddien, A. ; Mellmann, D. ; Gärtner, F. ; Jackstell, R. ; Junge, H. ; Dyson, P. J. ; Laurency, G. ; Ludwig, R. ; Beller, M. *Science* **2011**, 333, 1733-1736. b) Fernandez, D. ; Garcia-Seijo, M.I. ; Castineiras, A. ; Garcia-Fernandez, M. E. *Dalton Trans.* **2004**, 2526-2533.

<sup>11</sup> Broussard, M. E. ; Juma, B. ; Train, S. G. ; Peng, W.-J. ; Laneman, S. A. ; Stanley, G. G. *Science* **1993**, 260, 1784-1788.

de coordination dépendent des substituants présents sur l'atome de phosphore, des autres ligands liés sur le métal et de la longueur du squelette de la phosphine.<sup>12</sup>

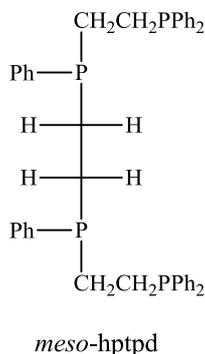


Figure 6 : exemples de polyphosphine linéaire

Une autre catégorie a vu le jour, les polyphosphines ramifiées, et parmi elles les phosphines cycliques et macrocycliques (Figure 7).<sup>13</sup>

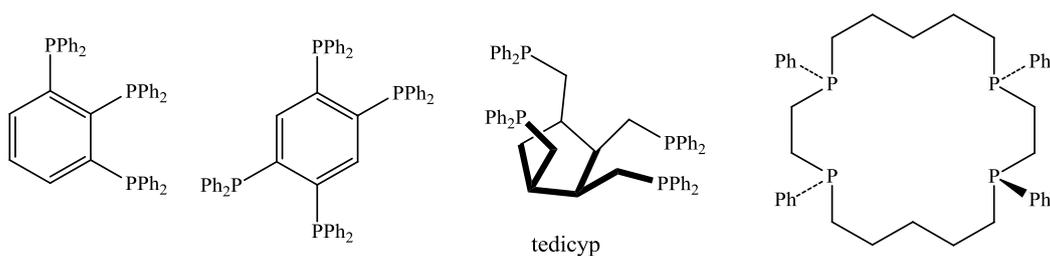


Figure 7 : polyphosphines ramifiées ou cycliques

Pour notre part, nous utilisons au laboratoire le squelette ferrocénique comme plateforme de ramification, car il possède sur les anneaux cyclopentadiényles dix positions de substitution (Figure 8). En plus des possibilités très étendues de fonctionnalisation, tant au niveau des groupes que de leur positionnement, le squelette ferrocénique permet de nombreuses conformations à l'état solide comme en solution.

<sup>12</sup> Jiang, C. ; Wen, Y. S. ; Liu, L. K. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 590, 138-148.

<sup>13</sup> a) McFarlane, H. C. E. ; McFarlane, E. *Polyhedron* **1999**, 18, 2117-2127. b) Kongprakaiwoot, N. ; Luck, R. L. ; Urnezisus, E. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3350-3356.

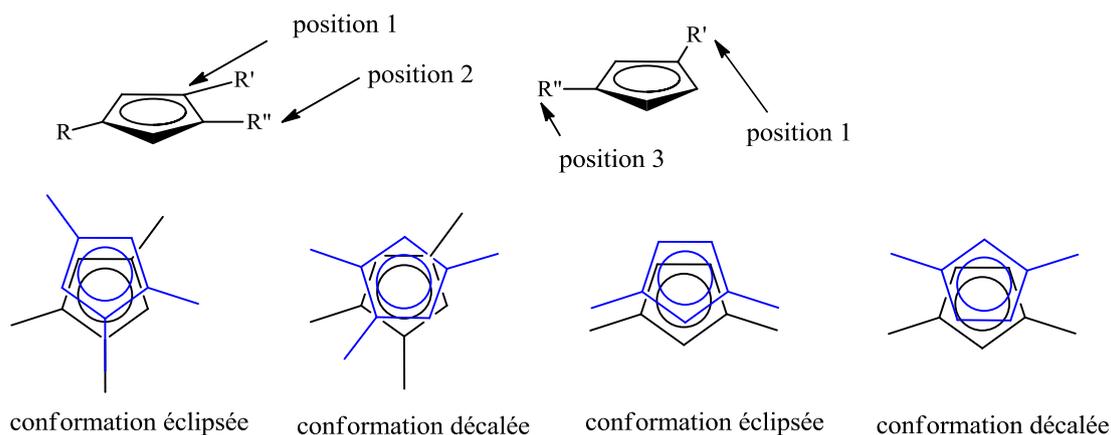


Figure 8 : exemples de conformations ferrocéniques tétrasubstituées

La rigidité stérique ou la flexibilité des polyphosphines est un paramètre très important. La rigidité d'un ligand peut influencer les étapes du cycle catalytique en favorisant certaines géométries de coordination avec le métal. Ceci peut donc engendrer une sélectivité sur le résultat de la réaction. Cependant une rigidité stérique trop importante peut s'avérer être problématique lors de l'application en catalyse. Par exemple, pour les métallocènes comme le ferrocène ou le ruthénocène, la présence d'un pont entre les deux cycles cyclopentadiényles empêche la rotation des cycles autour de l'axe passant par leur centre et le métal. Ceci engendre une rigidification globale du système (Figure 9). On parle ici de métallocénophane ou « ansa-métallocène ».

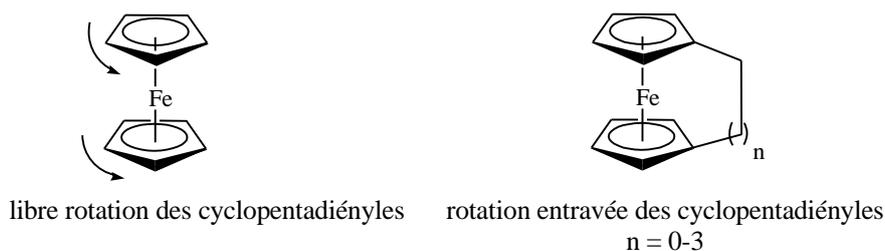


Figure 9 : libre rotation et rigidité d'un ferrocène

La présence d'une anse entraîne une déformation du squelette métallocénique en modifiant l'inclinaison des cyclopentadiényles. Cette déformation peut être mesurée à l'aide de différents paramètres angulaires.<sup>14</sup> La longueur du pont est un facteur essentiel puisque pour les ferrocènes, une anse de deux chaînons induit une déformation importante d'environ 20 degrés alors qu'une anse à trois chaînons engendre une déformation de seulement 5 degrés

<sup>14</sup> Shapiro, P. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 231, 67-81.

par rapport à la géométrie des composés non pontés.<sup>15</sup> Cependant, la formation d'un métalloarène peut apporter certains inconvénients en termes d'application. La réactivité des cyclopentadiènes et celle du ligand peuvent être modifiées. La réactivité du ligand est liée à la déformation du métallocène suivant la nature chimique du pont, sa longueur et ses propriétés électroniques et stériques.<sup>16</sup> Donc afin de s'affranchir des inconvénients pouvant apparaître avec l'insertion d'un pont, la rigidité stérique peut aussi être apportée par l'insertion de groupements encombrants sur le cyclopentadiényle.<sup>17</sup>

Il est important de restituer la chimie de ligands de polyphosphines ferrocéniques développée au laboratoire depuis plusieurs années, avant d'explorer les potentialités d'extensions au couplage carbone-hétéroatome qui font l'objet principal des présents travaux. Cette synthèse est l'objectif de la section suivante.

## II. Polyphosphines ferrocéniques : synthèse et applications

Dans la suite, nous rappelons brièvement la synthèse des polyphosphines ferrocéniques, leurs propriétés de coordination et les applications de ces polyphosphines ferrocéniques dans le cadre de la catalyse.

### II.1. Propriétés de la plateforme ferrocénique

Le ferrocène est un composé organométallique de formule brute  $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ .<sup>18</sup> Il fait partie de la famille des métallocènes, des composés organométalliques constitués de deux cycles

---

<sup>15</sup> a) Heberhold, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1837-1839. b) Westerhoff, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 702-717. c) Braunschweig, H. ; Kupfer, T. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 455-465 (Publication à propos des métalloarènes sans fer).

<sup>16</sup> Wilkinson, G. ; Rosenblum, M. ; Whiting, M. C. ; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125-2126.

<sup>17</sup> a) Jedlicka, B. ; Kratky, C. ; Weissensteiner, M. ; Widhalm, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, *17*, 1329-1330. b) Smaliy, R. V. ; Beaupérin, M. ; Cattey, H. ; Meunier, P. ; Hierso, J.-C. *Organometallics* **2009**, *28*, 3152-3160. c) Mom, S. ; Beaupérin, M. ; Roy, D. ; Royer, S. ; Amardeil, R. ; Cattey, H. ; Doucet, H. ; Hierso, J.-C. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 11592-11603.

<sup>18</sup> *Ferrocenes* (Eds A. Togni et T. Hayashi), Wiley VCH: Weinheim, Germany, **1995**.

pentadiényles liés symétriquement à un centre métallique, et aussi appelés composés « sandwich ». Il existe d'autres métallocènes comme le cobaltocène, le nickelocène et le vanadocène (Figure 10).<sup>19</sup>

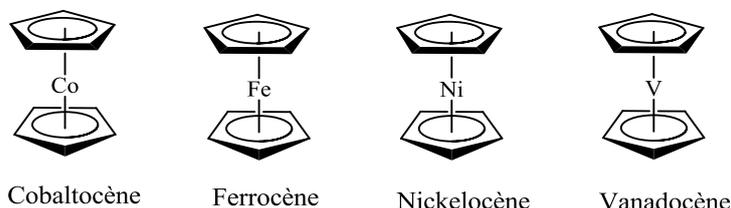


Figure 10 : exemples de métallocènes

En 1951, P. L. Pauson et T. J. Kealy font état de la réaction du bromure de magnésium de cyclopentadiényle et du chlorure de fer (II) dans l'objectif de coupler le diène et de synthétiser le fulvalène. A la place, ils obtiennent une poudre orangée, d'une remarquable stabilité. Cette stabilité fut accordée au caractère aromatique du cyclopentadiényle mais la structure sandwich reste insoupçonnée.

Ce sont R. B. Woodward et G. Wilkinson qui découvrent cet assemblage particulier en se basant sur sa réactivité. E. O. Fischer arriva à la même conclusion et commença à synthétiser d'autres métallocènes comme le nickelocène et le cobaltocène. La structure des espèces ferrocéniques a ensuite été confirmée par la résonance magnétique nucléaire et par diffraction de rayons X. Sa structure distinctive a mené à un engouement sans précédent pour la chimie des métaux du bloc *d*.

En 1973, E. O. Fischer et G. Wilkinson partagèrent le prix Nobel pour leurs travaux sur les métallocènes et d'autres aspects de la chimie organométallique.

Le ferrocène possède plusieurs atouts qui expliquent ses multiples applications. L'un de ses avantages, qui en fait un réactif de choix, est son prix peu élevé (autour de 175 €/kg +99 %). Le squelette ferrocénique possède une géométrie et un encombrement stérique, ce qui lui permet au sein d'un ligand d'éventuellement créer un environnement chiral approprié. Ainsi, une chiralité planaire peut être introduite si deux substituants différents sont greffés sur le

<sup>19</sup> a) Wilkinson, G. ; Pauson, P. L. ; Cotton, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1970-1974. b) Birmingham, J. M. ; Fischer, A. K. ; Wilkinson, G. *Naturwissenschaften* **1955**, 42, 96.

même cyclopentadiène.<sup>20</sup> Il peut être aussi utilisé comme un groupement possédant un encombrement stérique très important. Du point de vue de la réactivité, le ferrocène est facilement fonctionnalisé. Le ferrocène est un composé aromatique riche en électron et peut être engagé dans des réactions de substitution électrophile aromatique ( $3 \cdot 10^6$  fois plus rapide que pour le benzène). De plus, les réactions de lithiation et de dilithiation sont aussi possibles pour introduire de nombreux autres groupements. Le squelette ferrocénique est stable vis-à-vis de la chaleur, de l'humidité et de l'oxygène.

Du point de vue des propriétés électrochimiques, le ferrocène au degré d'oxydation II (Cp est un ligand monoanionique) peut être oxydé une fois à un faible potentiel de 0,5 V par une électrode au calomel.<sup>21</sup> Le processus d'oxydoréduction se fait de manière rapide, réversible et monoélectronique (Figure 11). La réversibilité de l'oxydoréduction permet au couple ferrocène/ferrocénium d'être utilisé comme référence en électrochimie. L'oxydation du ferrocène mène à un ion ferrocénium Fe(III). L'oxydation peut aussi être effectuée soit en présence de  $\text{FeCl}_3$  pour obtenir l'ion  $[\text{Fe}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]^+$ , soit en utilisant le nitrate d'argent. Les propriétés d'oxydoréduction du ferrocène permettent diverses applications en chimie médicinale.<sup>22</sup>

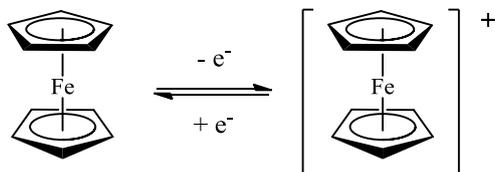


Figure 11 : couple redox ferrocène/ferrocénium

Le ferrocène possède d'autres propriétés intéressantes comme un moment dipolaire nul et un caractère diamagnétique.<sup>23</sup> En spectroscopie infrarouge, il y a un faible nombre de bandes d'absorption entre  $650 \text{ cm}^{-1}$  et  $4000 \text{ cm}^{-1}$ . Ceci prouve que la structure possède une symétrie  $D_{5h}$ , avec en particulier une bande d'absorption à  $1410 \text{ cm}^{-1}$  caractéristique d'un cycle cyclopentadiényle non substitué.

<sup>20</sup> a) Arrayás, R. G. ; Adrio, J. ; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7674-7715. b) Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101-3118. c) Dai, L. X. ; Tu, T. ; You, S.-L. ; Deng, W.-P. ; Hou, X.-L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659-667.

<sup>21</sup> a) Seiler, P. ; Dunitz, J. D. *Acta. Cryst.* **1979**, *B35*, 1068-1074. b) Silva, M. E. N. P. R. A. ; Pombeiro, A. J. L. ; Fraústo da Silva, J. J. R. ; Herrmann, R. ; Deus, N. ; Castilho, T. J. ; Silva, M. F. C. G. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *421*, 75-90.

<sup>22</sup> Fouda, M. F. R. ; Abd-Elzaher, M. M. ; Abdelsamaia, R. A. ; Labib, A. A. *Appl. Organometal. Chem.* **2007**, *21*, 613-625.

<sup>23</sup> Goebel, D. ; Hohm, U. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1997**, *93*, 3467-3472.

## II.2. Synthèse des polyphosphines ferrocéniques

Les polyphosphines ferrocéniques les plus communes appartiennent à quatre classes bien différenciées : les 1,1'-diphosphines, 1,2-diphosphines, les triphosphines et les tétraphosphines. Nous distinguons en raison de leur mode de synthèse deux types de polyphosphines ferrocéniques communément nommées phosphines ferrocéniques « symétriques » ou phosphines ferrocéniques « dissymétriques ». Parmi ces composés, certains possèdent une chiralité planaire mais leur synthèse n'induisant pas de stéréosélectivité, nous n'exploitons pas pour l'heure cet aspect des ligands.

Deux voies générales de synthèse ont été mises en avant : la phosphination directe du squelette ferrocénique, et la réaction de sels métalliques de cyclopentadiényles avec du chlorure de fer(II).

### II.2.a. Synthèse de phosphines ferrocéniques symétriques

Pour synthétiser des phosphines ferrocéniques symétriques, la phosphination directe du squelette ferrocénique peut être utilisée.<sup>24</sup> Le ferrocène réagit avec le *n*-butyllithium en présence de TMEDA afin d'obtenir un adduit ferrocénique dilithium-TMEDA (Figure 12). Cet adduit est très souvent utilisé pour obtenir des bis(dialkyl) ou bis(diaryl)phosphines ferrocéniques.<sup>25</sup>

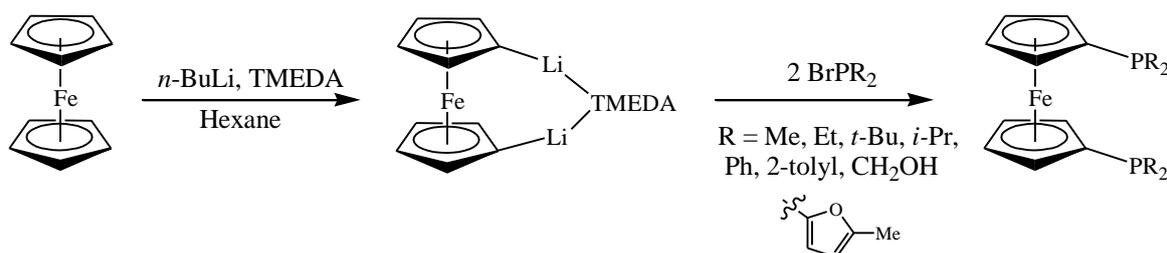


Figure 12 : synthèse d'une polyphosphine ferrocénique à partir du ferrocène

<sup>24</sup> Bishop, J. J. ; Davison, A. ; Katcher, M. L. ; Lichtenberg, D. W. ; Merrill, R. E. ; Smart, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 27, 241-249.

<sup>25</sup> Butler, I. R. ; Cullen, W. R. ; Kim, T.-J. ; Rettig, S. J. ; Trotter, J. *Organometallics* **1985**, 4, 972-980.

I. R. Butler et son équipe se sont intéressés à la préparation de triphosphines et de tétraphosphines ferrocéniques par cette méthode de fonctionnalisation directe de la plateforme ferrocénique. Cependant, des problèmes de sélectivité ont mené à des mélanges de polyphosphines.<sup>26</sup>

Ainsi, la deuxième voie de synthèse, par l'utilisation de sels de cyclopentadiényles adéquatement substitués et assemblés autour d'un atome de fer, a été envisagée au laboratoire par R. Broussier et B. Gautheron (Figure 13). Par cette méthode, la synthèse de diphosphines ferrocéniques est possible. Dans le cas présenté Figure 13, la diphosphine ferrocénique **1** est obtenue seulement selon la méthode de condensation d'anneaux cyclopentadiényles sur le chlorure de fer(II).<sup>27</sup> Des synthèses de ferrocènes à partir des sels lithiés de cyclopentadiényles ont été réalisées par H. Butenschön et coll. en 1993.<sup>28</sup> En utilisant des sels lithiés fonctionnalisés de cyclopentadiényles, il est plus aisé de faire varier les groupements fonctionnels et de maîtriser leurs positions sur l'anneau.

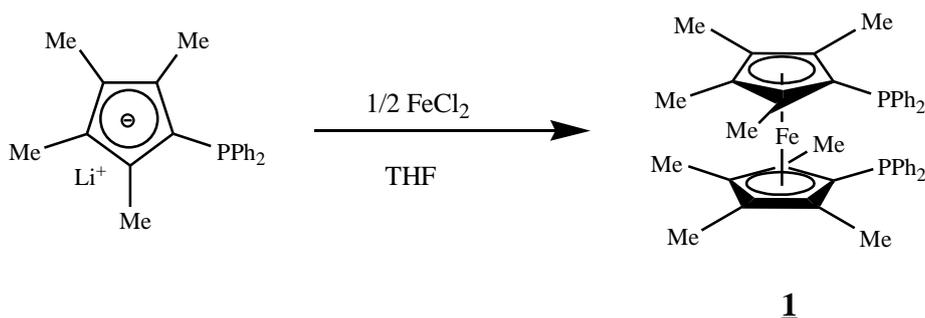


Figure 13 : synthèse d'un ferrocène à partir de sels de cyclopentadiényles

Avec des sels de cyclopentadiényles dissymétriques prochiraux, la formation de deux diastéréoisomères est généralement observée (la forme *méso*, plus un mélange racémique d'énantiomères, Figure 14).<sup>29</sup> Dans le cas présenté Figure 14, les isomères **2** et **3** ont pu être séparés par chromatographie sur colonne.

<sup>26</sup> Butler, I. R. ; Hobsen, J. F. ; Macan, S. M. E. ; Williams, D. J. *Polyhedron* **1993**, *12*, 1901-1905.

<sup>27</sup> Ninoreille, S. ; Broussier, R. ; Amardeil, R. ; Kubicki, M. M. ; Gautheron, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 128-138.

<sup>28</sup> Kettenbach, R. T. ; Bonrath, W. ; Butenschön, H. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1657-1669.

<sup>29</sup> Broussier, R. ; Bentabet, E. ; Mellet, P. ; Blacque, O. ; Boyer, P. ; Kubicki, M. M. ; Gautheron, B. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *598*, 365-373.

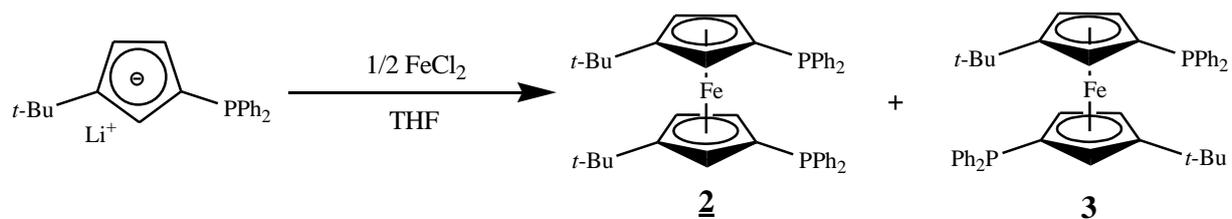


Figure 14 : formation de diastéréoisomères

Par cette méthode, d'autres polyphosphines ferrocéniques ont été synthétisées (Figure 15).<sup>27, 29, 30</sup>

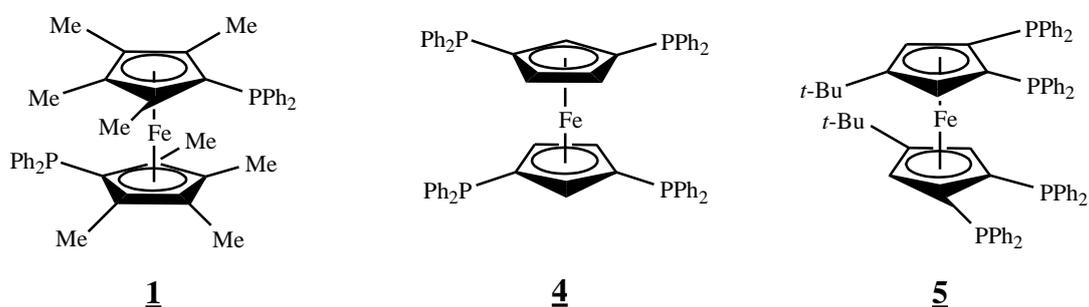


Figure 15 : autres polyphosphines ferrocéniques symétriques

### II.2.b. Synthèse de phosphines ferrocéniques dissymétriques

Des diphosphines ferrocéniques dissymétriques ont été obtenues par une phosphination directe du squelette ferrocénique (Figure 16).<sup>25,31</sup>

<sup>30</sup> Broussier, R. ; Bentabet, E. ; Amardeil, R. ; Richard, P. ; Meunier, P. ; Kalck, P. ; Gautheron, B. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 126-133.

<sup>31</sup> Laly, M. ; Broussier, R. ; Gautheron, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1183-1185.

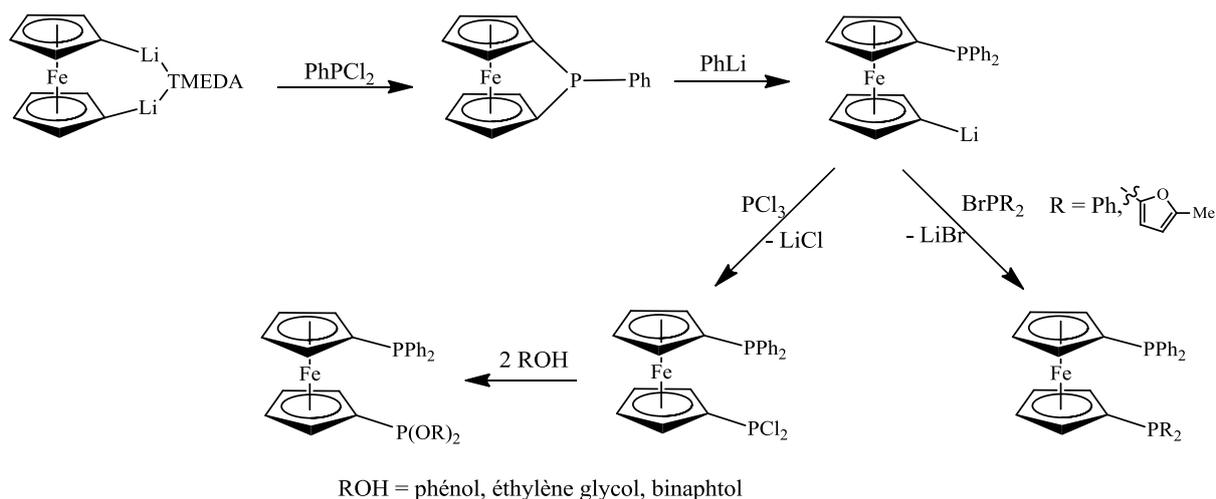


Figure 16 : synthèse de diphosphines ferrocéniques dissymétriques par phosphination directe

Le sel monolithié est obtenu à partir de l'adduit di-lithium-TMEDA ferrocénique. Ce sel monolithié peut réagir soit avec un halogénure phosphoré disubstitué soit avec la trichlorophosphine pour obtenir des dérivés phosphonites. Par cette méthode des 1,1'-diphosphines ferrocéniques ont vu le jour, possédant des propriétés stériques et électroniques différentes pour chaque atome de phosphore. Par conséquent, ces ligands peuvent posséder un certain caractère hémilabile pouvant avoir un rôle prépondérant dans les réactions catalytiques. Le terme « hémilabile » a été utilisé pour la première fois par J. C. Jeffrey et T. B. Rauchfuss en 1979.<sup>32</sup> Le caractère hémilabile est induit ici par les groupements différents portés par l'atome de phosphore. Un ligand hémilabile est un ligand polydente dont l'une des fonctions peut se dissocier du métal, laissant un site vacant sur le métal et permettant ainsi au substrat de se lier au métal.

La réaction d'assemblage de deux sels de cyclopentadiényles différents portant des phosphines avec des sels de chlorure de fer(II) permet aussi d'obtenir des polyphosphines ferrocéniques dissymétriques (Figure 17).<sup>29</sup> Un sel de cyclopentadiényle diphosphiné et un sel de cyclopentadiényle sont condensés sur le chlorure de fer(II) dans des conditions stœchiométriques.

<sup>32</sup> Jeffrey, J. C. ; Rauchfuss, T. B. *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2658-2666.

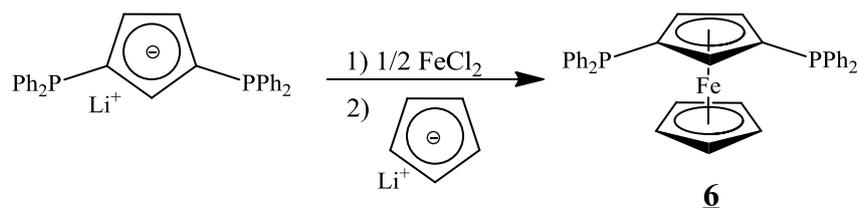


Figure 17 : synthèse de diphosphine ferrocénique dissymétrique par des sels de cyclopentadiényles

Cette méthode très polyvalente a pu être étendue avec succès à de nombreux autres sels de cyclopentadiényles, tels que les anneaux portant une fonction réactive (formyl **12**), ou un ou plusieurs groupes phosphine (Figure 18).<sup>33</sup> Ainsi des phosphines portant des groupements électro-donneurs comme pour la triphosphine ferrocénique **8** ou des groupements électro-attracteurs comme pour la triphosphine ferrocénique **11**, ont pu être synthétisées.

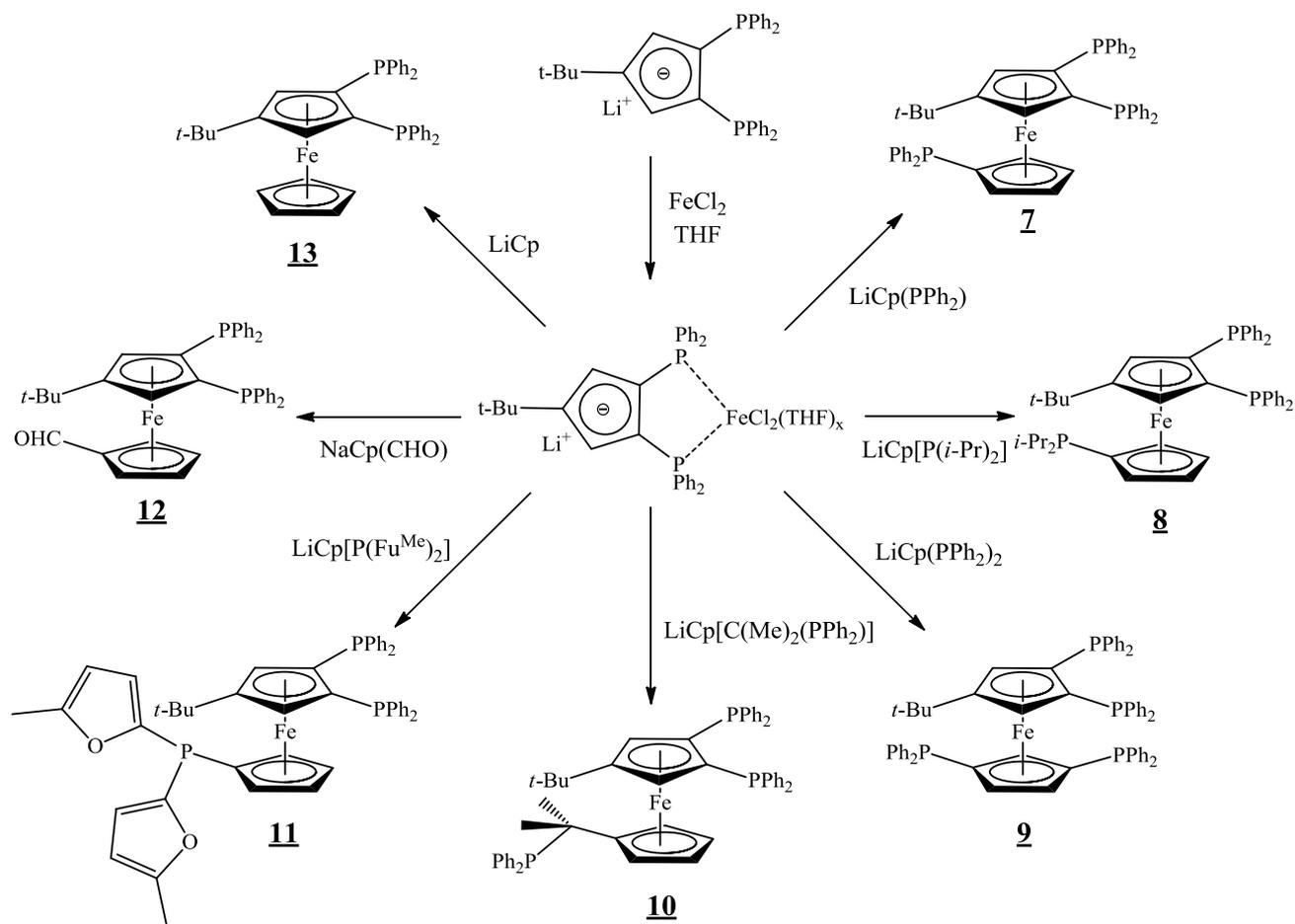


Figure 18 : synthèse de polyphosphines ferrocéniques dissymétriques

<sup>33</sup> Ivanov, V. V. ; Hierso, J.-C. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. *Organometallics* **2006**, 25, 989-995.

Les polyphosphines ferrocéniques ont montré leur véritable potentiel dans les réactions catalytiques. La triphosphine ferrocénique **8**, comportant deux groupements électro-donneurs *isopropyles* sur l'atome de phosphore, est l'une des plus efficaces comme auxiliaire catalytique dans la réaction pallado-catalysée d'arylation d'alcynes terminaux de Heck-Sonogashira.<sup>34</sup> L'utilisation du ligand triphosphine ferrocénique **8** permet le couplage entre un bromure ou chlorure d'aryle et un alcyne terminal avec des nombres de rotation TON élevés (Figure 19). Avec le phénylacétylène comme substrat, l'utilisation très communément admise d'iodure de cuivre(I) n'est pas requise.

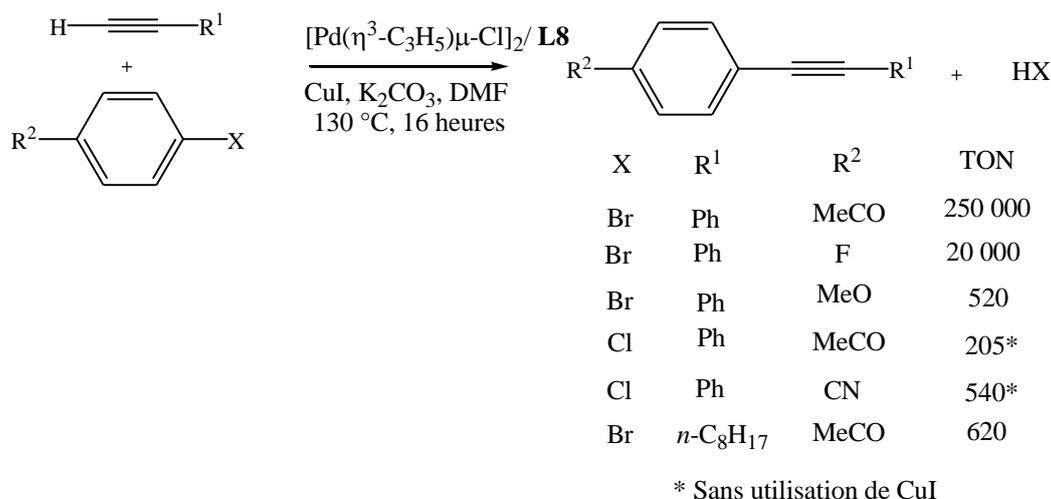


Figure 19 : réaction d'arylation d'alcynes de Heck-Sonogashira en présence de **8**

La triphosphine ferrocénique **7** est un ligand efficace pour les arylations directes d'hétérocycles par fonctionnalisation C-H (Figure 20).<sup>35</sup> Des substrats appauvris ou enrichis en électrons ont été testés et des nombres de rotation (TON) modérés à excellents ont été obtenus.

<sup>34</sup> Hierso, J.-C. ; Fihri, A. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3473-3476.

<sup>35</sup> Roger, J. ; Mom, S. ; Beaupérian, M. ; Royer, S. ; Meunier, P. ; Ivanov, V. V. ; Doucet, H. ; Hierso, J.-C. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 296-305.

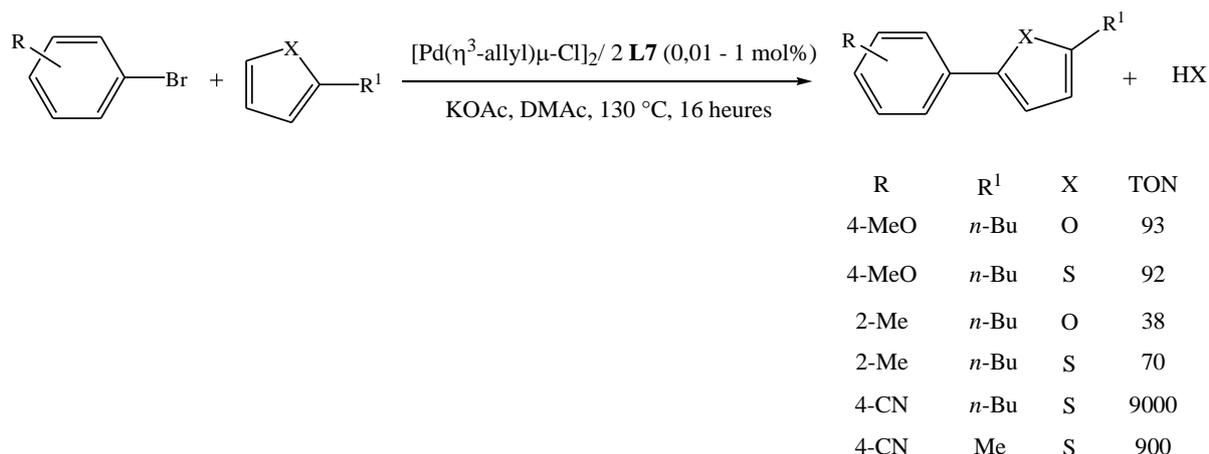


Figure 20 : arylation directe d'hétéroaromatiques par fonctionnalisation C–H en présence de **7**

D'autres polyphosphines ferrocéniques possèdent des structures originales comme la présence d'un bras espaceur, **10**, ou des groupements électro-attracteurs, qui sont des groupes rarement exploités en catalyse de couplage croisé, sur l'atome de phosphore, **11**.

La triphosphine ferrocénique **12** peut permettre l'obtention de nouvelles structures ferrocéniques par réaction sur la fonction aldéhydique comme le greffage sur un polymère, par exemple dans le but d'une utilisation en catalyse hétérogène.

### II.3. Propriétés des polyphosphines ferrocéniques

Les polyphosphines ferrocéniques possèdent différentes propriétés caractéristiques liées à leurs structures particulières de métal-lo-ligand (Figure 21). L'une des propriétés importantes est la robustesse du squelette ferrocénique. Celui-ci est stable à l'air et à l'humidité, et supporte des températures pouvant s'élever, à notre connaissances, au moins jusqu'à 150 °C. Ceci a été vérifié par résonance magnétique nucléaire du phosphore <sup>31</sup>P en solution dans des solvants adéquats tel que le toluène ou le diméthylacétamide (DMAc) sur des durées de plusieurs heures en l'absence d'autre composé.

Ensuite, le contrôle conformationnel du squelette ferrocénique est envisageable en greffant des groupements encombrants sur les anneaux cyclopentadiényles généralement des groupements *tertiobutyle* ou triphénylméthyle (trityle).<sup>17b</sup> De plus, la nature des substituants sur l'atome de phosphore peut être modifiée pour avoir des groupes électro-donneurs (par

exemples groupements *isopropyle* ou *cyclohexyle*), ou des groupes plus électro-attracteurs (par exemple *furyle*) autres que le classique groupement *phényle*.<sup>17c</sup> Cependant, ce dernier est intéressant en termes d'encombrement pour bloquer la conformation et pour exercer une pression stérique sur les complexes métalliques. Enfin, la multiplication des possibilités de coordination au centre métallique par l'agencement de plusieurs atomes donneurs à proximité du centre actif permet une stabilisation globale du système catalytique, menant à une catalyse plus efficace avec de faibles charges de métal.<sup>36</sup>

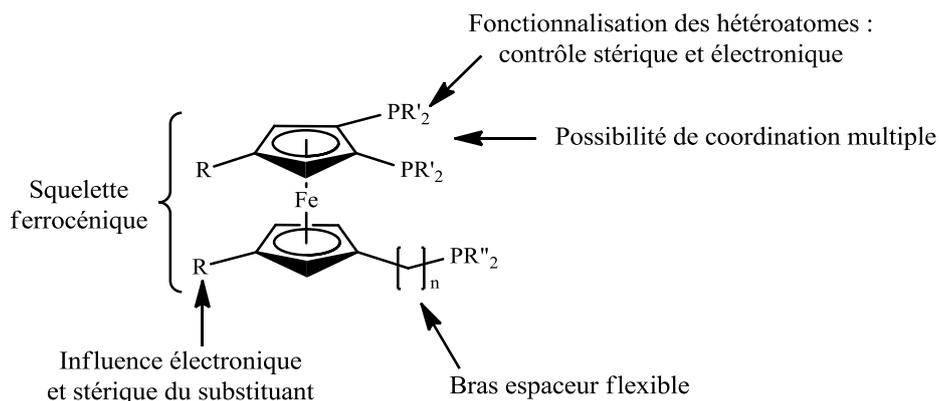


Figure 21 : conception des polyphosphines ferrocéniques

Ce dernier point, la multiplicité de modes de coordination, a été étudié avec différents complexes métalliques en incorporant des polyphosphines ferrocéniques di-, tri- et tétradentes, et fait l'objet de la section suivante.

### II.3.a. Coordination avec les métaux de transition du groupe 6 et 7

La coordination a été étudiée avec les métaux carbonyles du groupe 6 et avec le complexe organométallique du manganèse  $[Mn(CO)_4L_2]$  avec L correspondant au norbornadiène ou à la pipéridine. Des composés coordonnés de manière monodente et bidente sont obtenus avec les polyphosphines ferrocéniques de type 1,1'-, 1,2-, 1,1',2- et 1,1',2,2'.<sup>37</sup>

Les phosphines ferrocéniques, réagissant avec  $[M(CO)_4L_2]$  dans des conditions stœchiométriques, mènent à des complexes bimétalliques (Figure 22). Les atomes de

<sup>36</sup> Evrard, D. ; Lucas, D. ; Mugnier, Y. ; Meunier, P. ; Hierso, J.-C. *Organometallics* **2008**, *27*, 2643-2653.

<sup>37</sup> Broussier, R. ; Ninoreille, S. ; Bourdon, C. ; Blacque, O. ; Ninoreille, S. ; Kubicki, M. M. ; Gautheron, B. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *561*, 85-96.

phosphore sur le même cycle sont liés au métal, il s'agit d'une coordination homoannulaire. Les triphosphines 1,2,1' et les tétraphosphines ferrocéniques 1,1',2,2' se comportent comme des diphosphines 1,2 avec une coordination homoannulaire plus favorable qu'une coordination hétéroannulaire peut être parce que ces polyphosphines possèdent une conformation transoïde.

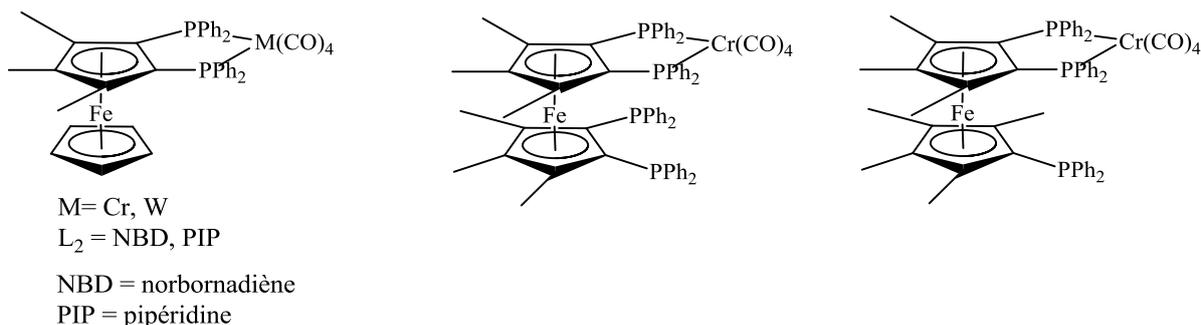


Figure 22 : complexes bimétalliques avec les métaux du groupe 6 et 7

La coordination du 1,1',2,2'-tétrakis(diphényl)phosphino-4,4'-di(*tertio*-butyl)ferrocène avec les métaux du groupe 6 et 7 a été étudiée.<sup>38</sup> Grâce à la disposition cisoïde des groupements phosphines de chaque cycle, disposition induite par l'encombrement stérique des groupements *tertio*-butyles, plusieurs modes de coordination ont été observés en fonction du métal. Le complexe mononucléaire 1,2-dicoordiné ou 1,1',2-tricoordiné peut être obtenu avec les métaux carbonyles.

La conformation cisoïde bloquée en solution de cette tétraphosphine est à l'origine de la coordination tridente faciale sur le centre métallique comme pourrait le faire une phosphine tripodale (Figure 23). D'après la complexation avec  $[MnCp(CO)_3]$ , la tétraphosphine semble pouvoir être un ligand 1,1'-hétéroannulaire et 1,2-homoannulaire (Figure 24).

<sup>38</sup> Bentabet, E. ; Broussier, R. ; Amardeil, R. ; Hierso, J.-C. ; Richard, P. ; Fasseur, D. ; Gautheron, B. ; Meunier, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **2002**, 2322-2327.

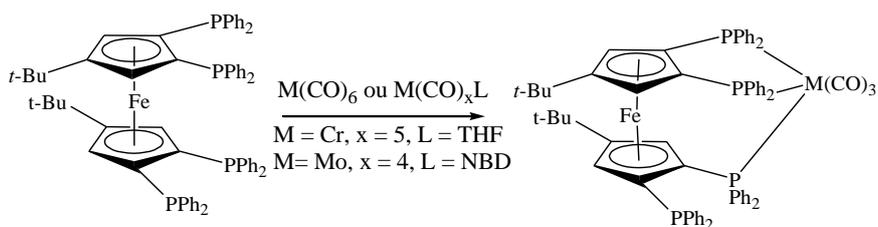


Figure 23 : coordination de la tétraphosphine 5 au chrome(0) et au molybdène(0)

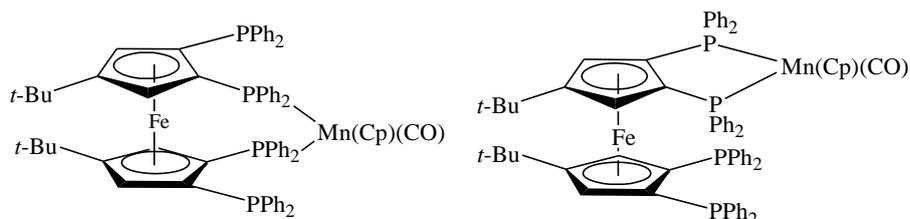


Figure 24 : coordination de la tétraphosphine 5 au manganèse(I)

Avec le ( $\eta^5$ -cyclopentadiényl)manganèse tricarbonyl, la tétraphosphine agit comme un ligand bidente 1,1' ou 1,2. Avec le chrome ou le molybdène ou le tungstène hexacarbonyle, la coordination 1,1',2 est observée.

### II.3.b. Coordination avec les métaux de transition du groupe 9 et 11

La coordination de phosphines ferrocéniques par les atomes donneurs portés en position 1 et 1' avec les métaux de transition du groupe 9 et 11 permet d'observer des espèces relativement originales, dinucléaires pontées du rhodium de type livre ouvert A-frame (Figure 25).<sup>39</sup>

<sup>39</sup> a) Hierso, J.-C. ; Lacassin, F. ; Broussier, R. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 766-769. b) Fihri, A. ; Hierso, J.-C. ; Ivanov, V. V. ; Rebière, B. ; Amardeil, R. ; Broussier, R. ; Meunier, P. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 3089-3093.

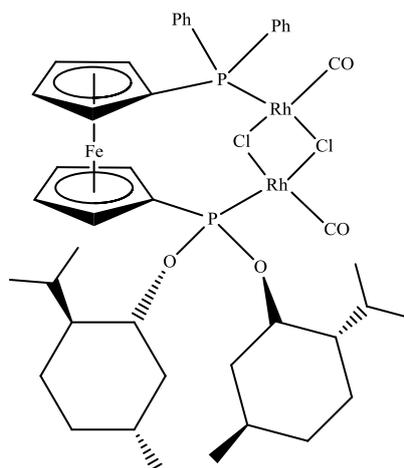


Figure 25 : complexe dinucléaire ponté au rhodium(I)

La tétraphosphine, 1,1',2,2'-tétrakis(diphényl)phosphino-4,4'-di(*tertio*-butyl)ferrocène, possède divers modes de coordination lors de la formation des complexes du rhodium contrairement aux métaux du groupe 10 (palladium et nickel) (Figure 26). Ces complexes peuvent être synthétisés indépendamment les uns des autres en jouant sur les conditions de réaction dans le but de favoriser un mode de coordination plutôt qu'un autre.

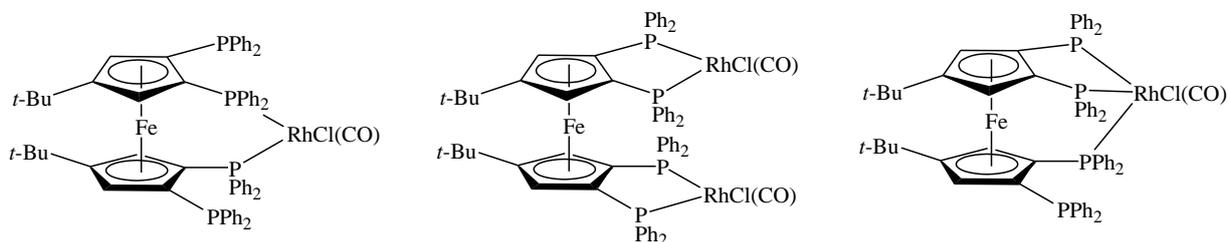


Figure 26 : différents modes de coordination de la tétraphosphine 5 au rhodium(I)

### II.3.c. Coordination avec les métaux de transition du groupe 10

Les complexes de coordination des métaux de transition du groupe 10 comme le palladium et le nickel ont été particulièrement étudiés en raison de leur application potentielle dans les réactions de catalyse de couplage croisé carbone-carbone en chimie organique.<sup>40</sup>

<sup>40</sup> Hierso, J.-C. ; Fihri, A. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. ; Doucet, H. ; Santelli, M. ; Donnadieu, B. *Organometallics* **2003**, 22, 4490-4499.

Des complexes mononucléaires classiques ont été obtenus à partir des 1,1'-diphosphines et des 1,2-diphosphines ferrocéniques (Figure 27).<sup>25,41</sup> Les complexes de palladium et de platine ont une géométrie plan carrée dans les deux cas.

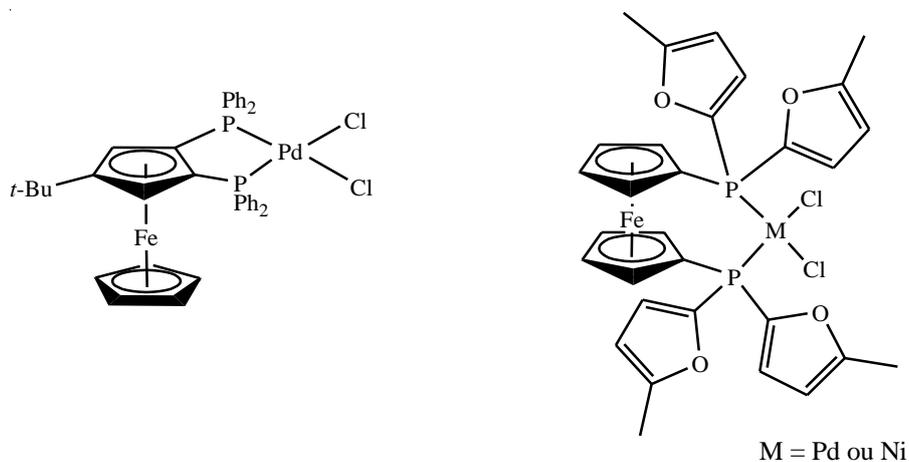


Figure 27 : complexes mononucléaires de diphosphines ferrocéniques des métaux du groupe 10

La coordination des 1,1',2,2'-tétraposphine ferrocénique est très intéressante. Avec un contrôle de la stœchiométrie métallique de métal, des espèces mononucléaires et dinucléaires de coordination sont obtenues très sélectivement (Figure 28). Lors de nos différentes études au laboratoire, les espèces stables isolées n'ont jamais jusqu'ici présenté une coordination hétéroannulaire.

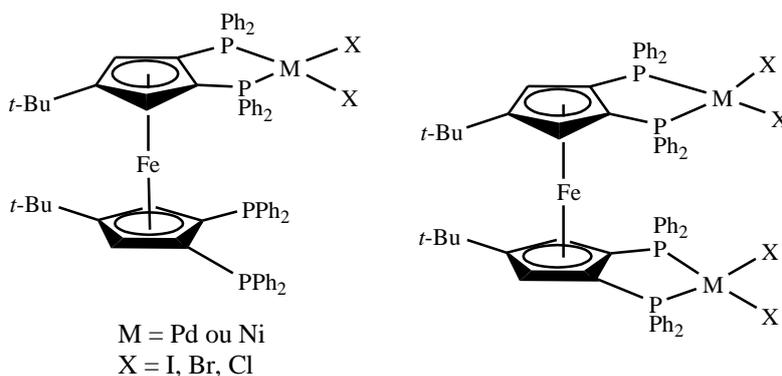


Figure 28 : coordination d'une tétraposphine ferrocénique au palladium et au nickel

<sup>41</sup> a) Rudie, A. W. ; Lichtenberg, D. W. ; Katcher, M. L. ; Davison, A. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2859-2863. b) Hayashi, T. ; Konishi, M. ; Kobori, Y. ; Kumada, M. ; Higuchi, T. ; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158-163. c) Casellato, D. ; Ajò, D. ; Valle, G. ; Corain, B. ; Longato, B. ; Graziani, R. *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1988**, *18*, 583-590.

Cependant, des études effectuées par résonance magnétique nucléaire à température variable dans divers solvants chlorés deutériés, concernant les interactions de la tétraphosphine ferrocénique **5** à conformation contrôlée avec le dimère de chlorure de palladium allyle montrent qu'à température ambiante les *quatre atomes* de phosphore interagissent avec un seul centre palladium (Figure 29, **A** sur Figure 30). Un phénomène de coalescence réversible est observé (**B** sur Figure 30). Cette observation illustre parfaitement la conformation bloquée de la tétraphosphine permettant une proximité spatiale pour les quatre atomes de phosphore en interaction avec le palladium au degré d'oxydation (II). Cette flexibilité et ce comportement labile augmentent les possibilités d'espèces métalliques stabilisées par le groupement phosphoré donneur et aussi provoquent une augmentation de l'encombrement stérique autour du centre métallique (Figure 29).<sup>42</sup>

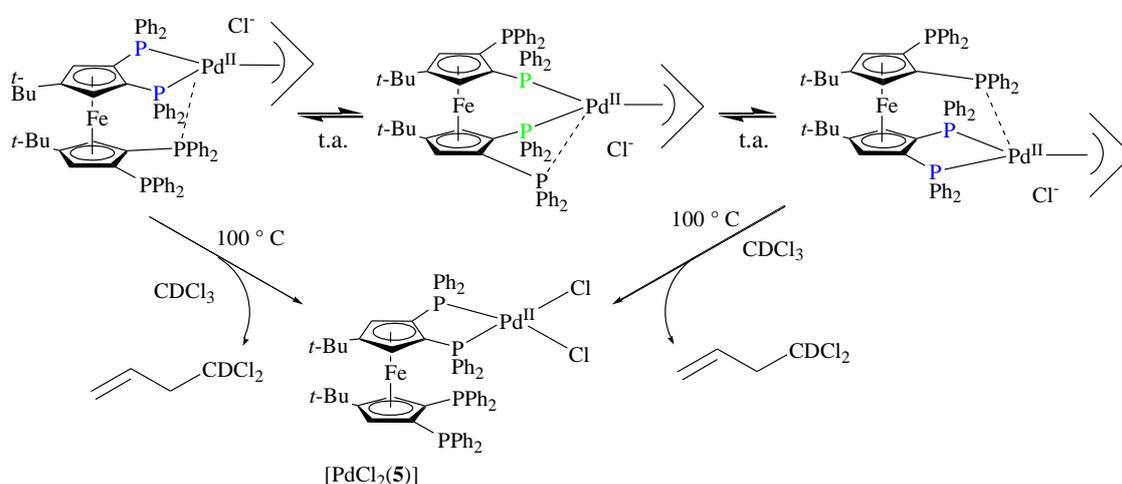


Figure 29 : évolution du complexe Pd(allyl)/5 en solution dans un solvant chloré

<sup>42</sup> Hierso, J.-C. ; Beaupérin, M. ; Meunier, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 24, 3767-3780.

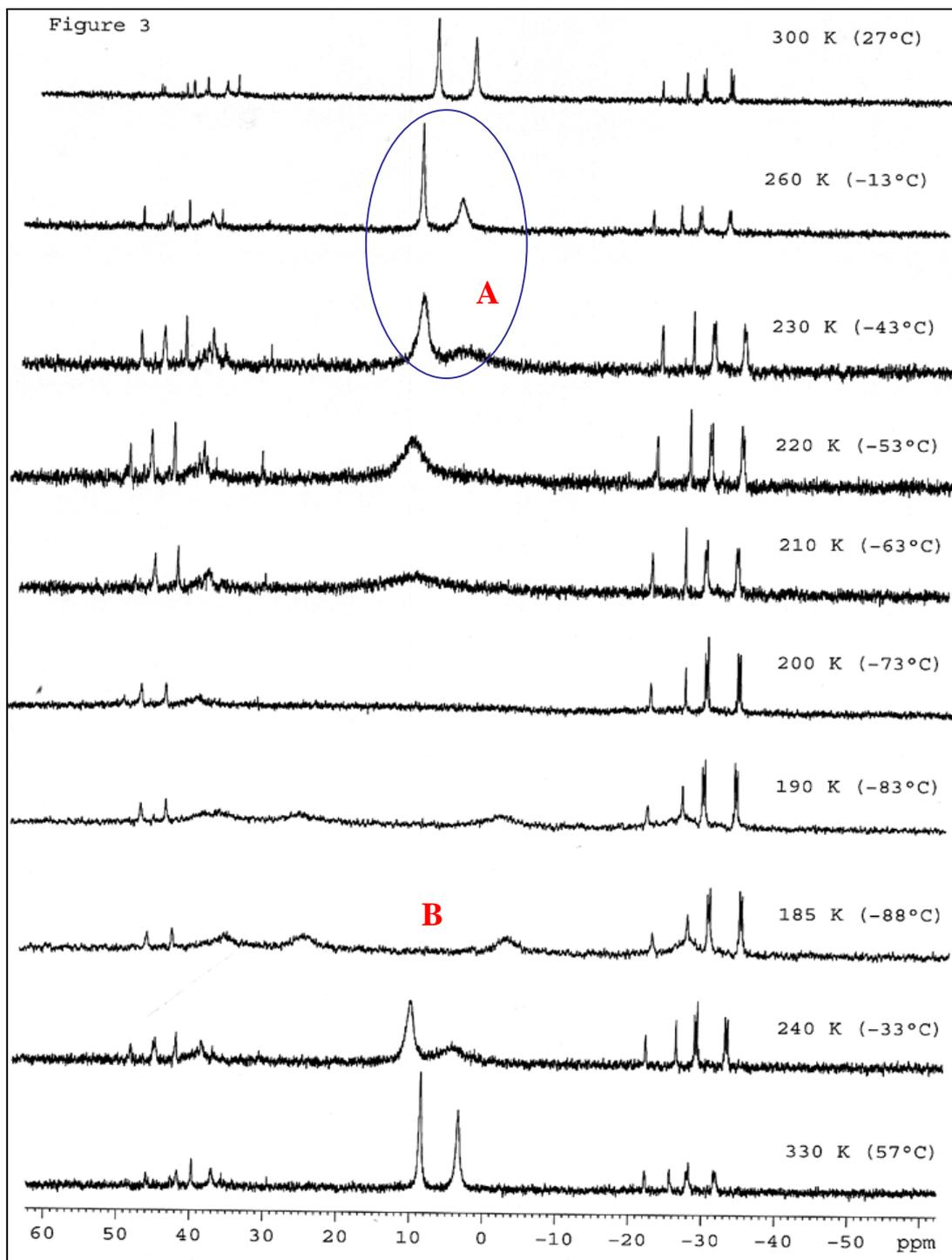


Figure 30 : spectres RMN  $^{31}\text{P}$  à température variable pour le complexe Pd/5

Comme le montre la Figure 29, le centre palladium se transfère très rapidement entre les quatre atomes de phosphore à l'échelle de temps de la RMN. Ceci a été rarement décrit dans la chimie des composés multidentés. Ceci prouverait que les espèces catalytiques actives du

palladium(II) sont stabilisées par cet environnement composé de plusieurs atomes coordinants pendant les différentes étapes du cycle catalytique.

Il est à noter que les interactions multidentées polyphosphines/Pd(0) ont également été étudiées dans le groupe à l'aide de l'électrochimie combinée avec la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire. Elles ont prouvé sans ambiguïté l'implication d'au moins un troisième atome de phosphore pour la stabilisation des complexes du palladium(0).<sup>36</sup>

Finalement, pour ces polyphosphines ferrocéniques, la variété de coordination homoannulaire et hétéroannulaire entraîne également l'existence d'angles de débattement dans la coordination chélatante dont les valeurs peuvent varier très significativement de 90 à 120 °, et donc s'adapter à plusieurs géométries très différentes pour les états de transition rencontrés au cours des réactions catalytiques.<sup>43</sup>

Toutes ses propriétés ont eu un impact important dans le développement de la catalyse carbone-carbone par des espèces polyphosphines ferrocéniques.

## II.4. Utilisation des polyphosphines ferrocéniques en catalyse

Les polyphosphines ferrocéniques synthétisées au sein du laboratoire, dont nous avons brièvement rappelé la variété de coordination possible dans la section précédente, ont effectivement montré leur potentiel en catalyse. Elles sont utilisées comme auxiliaires catalytiques dans les réactions de couplage croisé carbone-carbone catalysées au palladium.

Les polyphosphines ferrocéniques ont été utilisées dans la réaction pallado-catalysée d'arylation d'aryles de Suzuki-Miyaura. Ainsi dans des conditions optimisées la tétraphosphine **5** et la diphosphine ferrocénique **14** sont performantes en quantité catalytique très diluée (Figure 31).<sup>40,44</sup>

---

<sup>43</sup> Fihri, A. ; Meunier, P. ; Hierso, J.-C. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2017-2055.

<sup>44</sup> Hierso, J.-C. ; Fihri, A. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. ; Doucet, H. ; Santelli, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9759-9766.

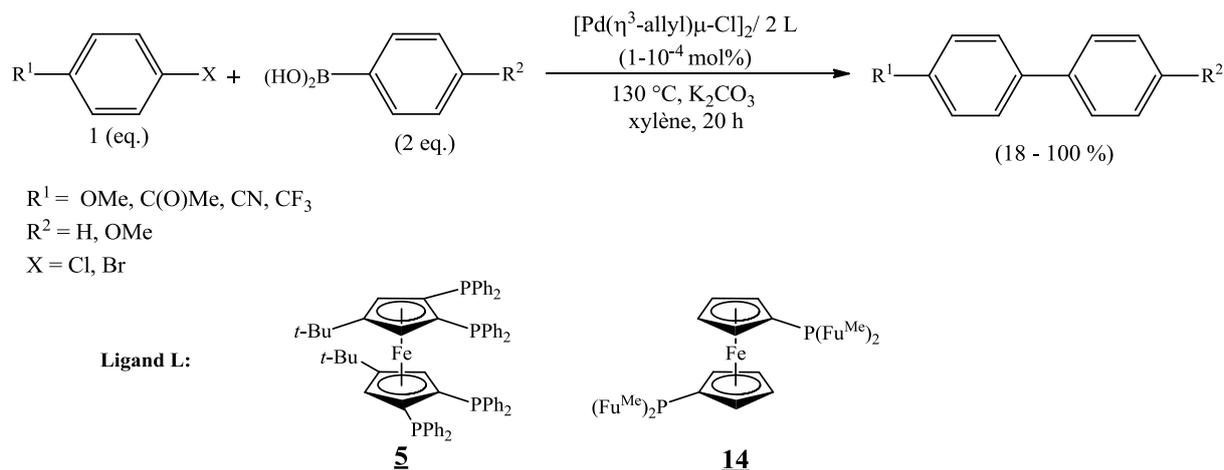


Figure 31 : couplage croisé de Suzuki en conditions ultra diluées

La réaction de Suzuki-Miyaura permet le couplage entre un composé organoboré et un halogénure d'alkyle ou d'aryle.<sup>45</sup> Dans le cas présent, la réaction de Suzuki-Miyaura étudiée met en jeu un bromure ou chlorure d'aryle et un acide aryle boronique. Les performances étonnantes de la polyphosphine ferrocénique tétradente **5** sont principalement attribuées à la stabilisation stérique apportée par le ligand aux espèces actives. Les rendements isolés en composés biaryle sont compris entre 20 et 100 %. La diphosphine ferrocénique **14** qui possède des groupements électro-attracteurs portés par le phosphore, a été utilisée en quantité plus faible que la tétraphosphine ferrocénique **5** (0,2 à 0,0002 mol% de **14** pour 2 à 0,02 mol% de **5**). Les rendements sont compris entre 18 et 100 %. Pour des substrats halogénés activés électroniquement, l'addition oxydante est facilitée en comparaison de la transmétallation et de l'élimination réductrice. Il est vraisemblable que ce ligand diphosphine ferrocénique **14** accélère l'élimination réductrice et/ou la transmétallation.

La réaction pallado-catalysée d'arylation d'oléfines terminales de Heck a été réalisée en présence des phosphines ferrocéniques **5** et **14**, utilisées aussi pour la réaction de Suzuki (Figure 32).<sup>40,44</sup> La réaction de Heck permet le couplage d'un dérivé halogéné (ou triflate) insaturé avec un alcène pour synthétiser un alcène substitué.<sup>46</sup> La réaction conduite ici permet de coupler un halogénure d'aryle avec un alcène en présence de la tétraphosphine

<sup>45</sup> a) Miyaura, N. ; Yamada, K. ; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440. b) Miyaura, N. ; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 866-867. c) Miyaura, N. ; Yanagi, T. ; Suzuki, A. *Syn. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.

<sup>46</sup> a) Mizoroki, T. ; Mori, K. ; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-582. b) Mizoroki, T. ; Mori, K. ; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505-1508. c) Dieck, H. A. ; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133-1136. d) Dieck, H. A. ; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1979**, *40*, 1083-1090.

ferrocénique **5**. Des rendements modérés à excellents ont été obtenus (41 à 100 %) avec des nombres de rotation (TONs) compris entre 10000 et 1000000. Avec le ligand diphosphine ferrocénique **14**, le nombre de rotation s'élève à 10000.

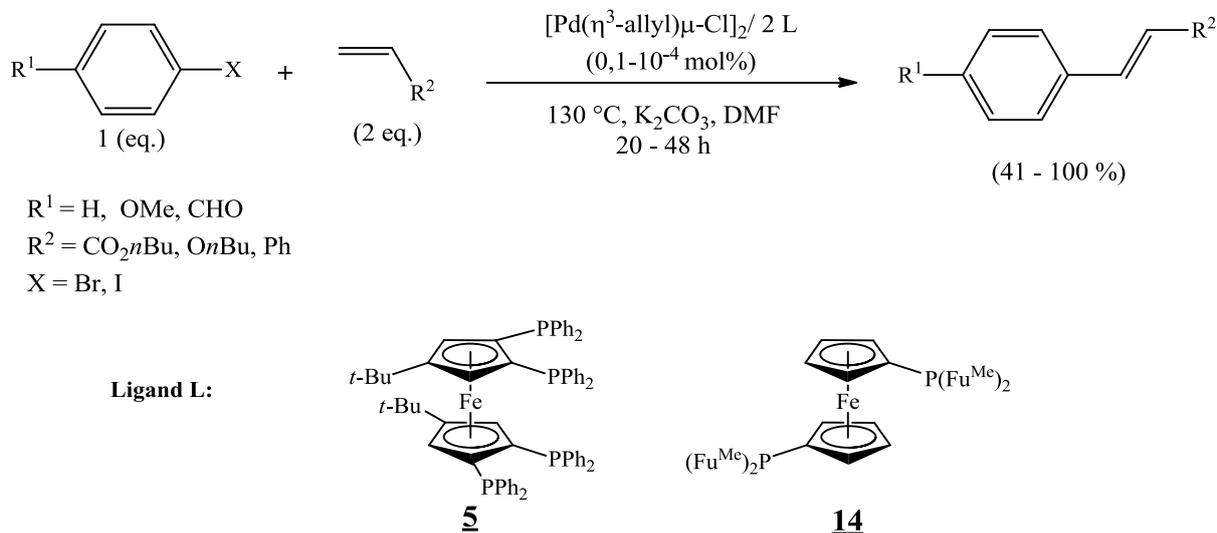


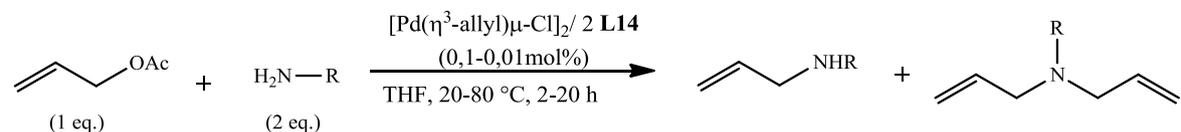
Figure 32 : couplage croisé de Heck en conditions ultra diluées

L'intérêt s'est aussi porté sur la réaction pallado-catalysée d'amination allylique de Tsuji-Trost en version achirale (Figure 33).<sup>44,47</sup> La réaction de Tsuji-Trost permet le couplage entre une amine primaire ou secondaire et un acétate allylique. Ce couplage a été réalisé avec la diphosphine ferrocénique **14**. De très bons rendements ont été atteints avec une charge catalytique faible (0,1 à 0,01 mol%) et une sélectivité excellente a été obtenue dans la formation des produits aminés. Le temps de réaction (1 à 40 heures) et la température (température ambiante à 110 °C) sont variables en fonction des substrats. Des rendements satisfaisants à excellents ont été obtenus pour la diéthylamine, l'aniline, la pipéridine et la morpholine couplées avec des acétates d'allyle ou de cynamyle ou bien encore l'acétate d'hex-2-èn-1-yle. De plus, le cas de l'acétate de géranyle (constituant de plus de soixante huiles essentielles courantes) a été examiné car celui-ci est intéressant pour la synthèse de monoterpènes fonctionnalisés.<sup>48</sup> Les fréquences de rotation (TOFs jusqu'à 10000 h<sup>-1</sup>) et les nombres de rotation (TONs jusqu'à 7600) parmi les plus élevés rapportés sont probablement dus à la capacité du ligand **14** à augmenter électroniquement l'électrophilie des espèces

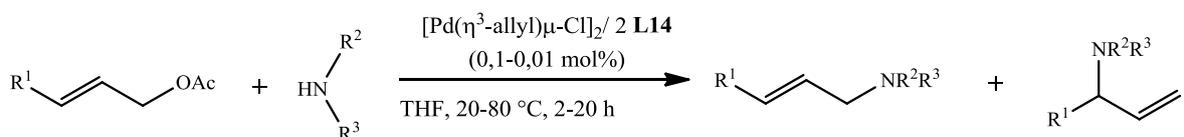
<sup>47</sup> Fihri, A. ; Hierso, J.-C. ; Vion, A. ; Nguyen, D. H. ; Urrutigoity, M. ; Kalck, P. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1198-1202.

<sup>48</sup> Nguyen, D. H. ; Hebrard, Duran, J. ; Polo, A. ; Urrutigoity, M. ; Kalck, P. *Appl. Organometal. Chem.* **2005**, *19*, 30-34.

intermédiaires [Pd(II)/allyl]. Il est vraisemblable qu'ainsi l'attaque nucléophile soit accélérée, réaction qui pourrait être l'étape limitante comme étudié par Le Floch *et al.*<sup>49</sup> La stabilisation prévisible du complexe de Pd(0) résultant de l'élimination réductrice est aussi en accord avec les travaux de B. Åkermark.<sup>50</sup>



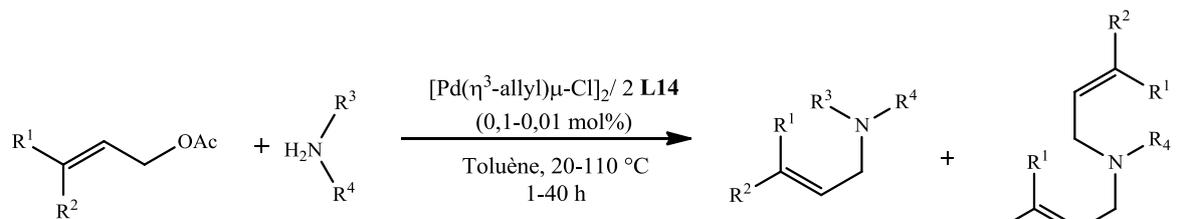
R = Ph, Bn, *n*-octyl,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_4-$



R<sup>1</sup> = Ph, *E*-Hex-2-èn-1-yl

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = *i*-Pr, Et,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_4-$

Rendement = 5 - 100 %  
Sélectivité = 75/25 - 100/0



R<sup>1</sup> = H, Me

R<sup>2</sup> = H,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH-C}(\text{Me})_2$

R<sup>3</sup> = H, *i*-Pr

R<sup>4</sup> = Ph, Bn, *i*-Pr

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> =  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$

Rendement = 5 - 100 %  
Sélectivité mono/di = 1/1 - 100/0

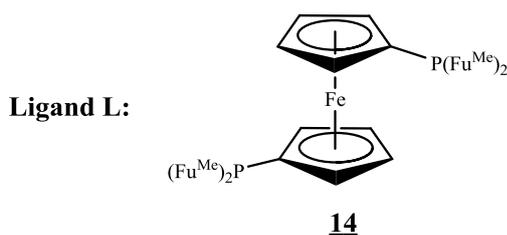


Figure 33 : réaction d'amination allylique de Tsuji-Trost en conditions ultra-diluées

La réaction pallado-catalysée d'arylation d'alcyne de Sonogashira a été également étudiée.<sup>51</sup> Elle permet le couplage entre un alcyne vrain et un halogénure d'aryle (Figure 34).

<sup>49</sup> Piechaczyk, O. ; Thouzazet, C. ; Jean, Y. ; Le Floch, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14306-14317.

<sup>50</sup> Åkermark, B. ; Åkermark, G. ; Hegedus, L. S. ; Zetterberg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3037-3040.

<sup>51</sup> a) Sonogashira, K. ; Tohda, Y. ; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. b) Takahashi, S. ; Kuroyama, Y. ; Sonogashira, K. ; Hagihara, N. *Synthesis* **1980**, 627-630.

De très bons résultats ont été obtenus avec la triphosphine ferrocénique **8** en faible charge catalytique (0,1 à 0,0001 mol%) avec un nombre de rotation (TON) pouvant s'élever jusqu'à 250000 sans que la présence de l'iodure de cuivre(I) soit toujours nécessaire.<sup>34</sup> L'iodure de cuivre(I) est employé avec les halogénures d'aryle les plus activés, mais pas dans le cas des chlorures d'aryle car en présence d'iodure de cuivre(I), les résultats sont faibles.<sup>52</sup> Lorsque la réaction de couplage entre l'halogénure d'aryle et l'alcyne terminal est trop lente, des produits secondaires sont obtenus. Ils sont très fréquemment issus d'une réaction d'homocouplage de l'alcyne.<sup>53</sup>

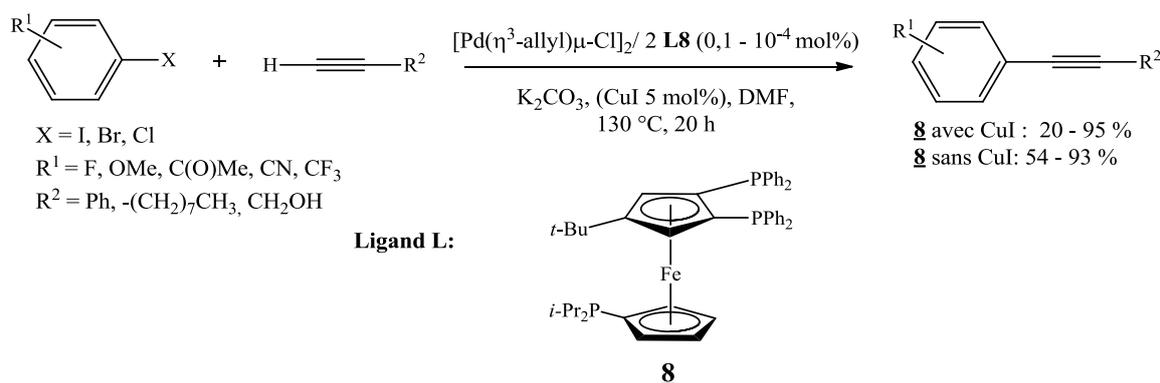


Figure 34 : réaction de Sonogashira avec ou sans utilisation d'iodure de cuivre(I)

Enfin, les polyphosphines ferrocéniques ont montré leur potentiel dans des réactions d'arylation directe d'hétéroaromatique par fonctionnalisation C-H.<sup>35,54</sup> Cette réaction permet le couplage entre un halogénure d'aryle et un hétéroaromatique de type furane, thiophène, thiazole ou oxazole. La réaction d'arylation directe d'aromatique ou d'hétéroaromatique permet d'éviter la pré-fonctionnalisation de l'aromatique ou l'hétéroaromatique par un groupe organométallique partant.<sup>55</sup> Ceci entraîne, lors de la synthèse, une plus grande facilité de purification due à l'absence de sels métalliques. Les ligands triphosphines ferrocéniques se sont montrées à plusieurs reprises nettement plus efficaces que les ligands monodentes et

<sup>52</sup> a) Gelman, D. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993-5996. b) Doucet, H. ; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834-871.

<sup>53</sup> Beaupérin, M. ; Job, A. ; Cattey, H. ; Royer, S. ; Meunier, P. ; Hierso, J.-C. *Organometallics* **2010**, *29*, 2815-2822.

<sup>54</sup> a) Roy, D. ; Mom, S. ; Beaupérin, M. ; Doucet, H. ; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6650-6654.

b) Roy, D. ; Mom, S. ; Lucas, D. ; Cattey, H. ; Hierso, J.-C. ; Doucet, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6453-6461.

<sup>55</sup> a) Akita, Y. ; Itagaki, Y. ; Takizawa, S. ; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477-1480. b) Ohta, A. ; Akita, Y. ; Ohkuma, T. ; Chiba, M. ; Fukunaga, R. ; Miyafuji, A. ; Nakata, T. ; Tani, N. ; Aoyagi, Y. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1951-1958. c) Aoyagi, Y. ; Inoue, A. ; Koizumi, I. ; Hashimoto, R. ; Tokunaga, K. ; Gohma, K. ; Komatsu, J. ; Sekine, K. ; Miyafuji, A. ; Kunoh, J. ; Honma, R. ; Akita, Y. ; Ohta, A. *Heterocycles* **1992**, *33*, 257-272.

bidentes classiques ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{PCy}_3$ ,  $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ , DPPF, DPPE), ainsi que les diphosphines ou tétraphosphines ferrocéniques.

Divers ligands triphosphines ferrocéniques ont donc été utilisés et valorisés (Figure 35). Dans un premier temps, le couplage entre bromures d'aryle et hétéroaromatiques enrichis et appauvris en électrons a été étudié.<sup>35</sup> Des rendements modérés à excellents ont été obtenus en utilisant le ligand **7** entre 0,01 mol% et 1 mol%. Ce système catalytique a été ensuite testé pour coupler la 4-chloroacétophénone avec plusieurs types de substrats hétéroaromatiques. Cependant, des rendements s'élevant à seulement 20 % ont été obtenus. C'est pourquoi, les études suivantes se sont focalisées sur le couplage entre chlorures d'aryle et hétéroaromatiques avec les ligands modifiés **15** et **16**.<sup>54a</sup> Des résultats modérés à excellents ont été obtenus avec une charge catalytique comprise entre 0,1 et 0,5 mol%. Dans ce cas, l'utilisation du bromure de tétrabutylammonium (TBAB) est nécessaire afin de limiter la formation de noir de palladium (« palladium black »). Dans une troisième étude, le couplage entre bromures d'aryle mono- ou disubstitués en position *ortho* et hétéroaromatiques a été réalisé en utilisant une charge catalytique comprise entre 0,05 et 0,5 mol%.<sup>54b</sup> Avec une faible charge catalytique, des rendements modérés à excellents ont été obtenus.

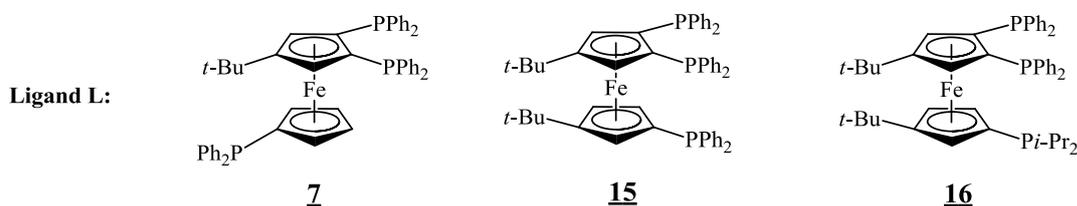
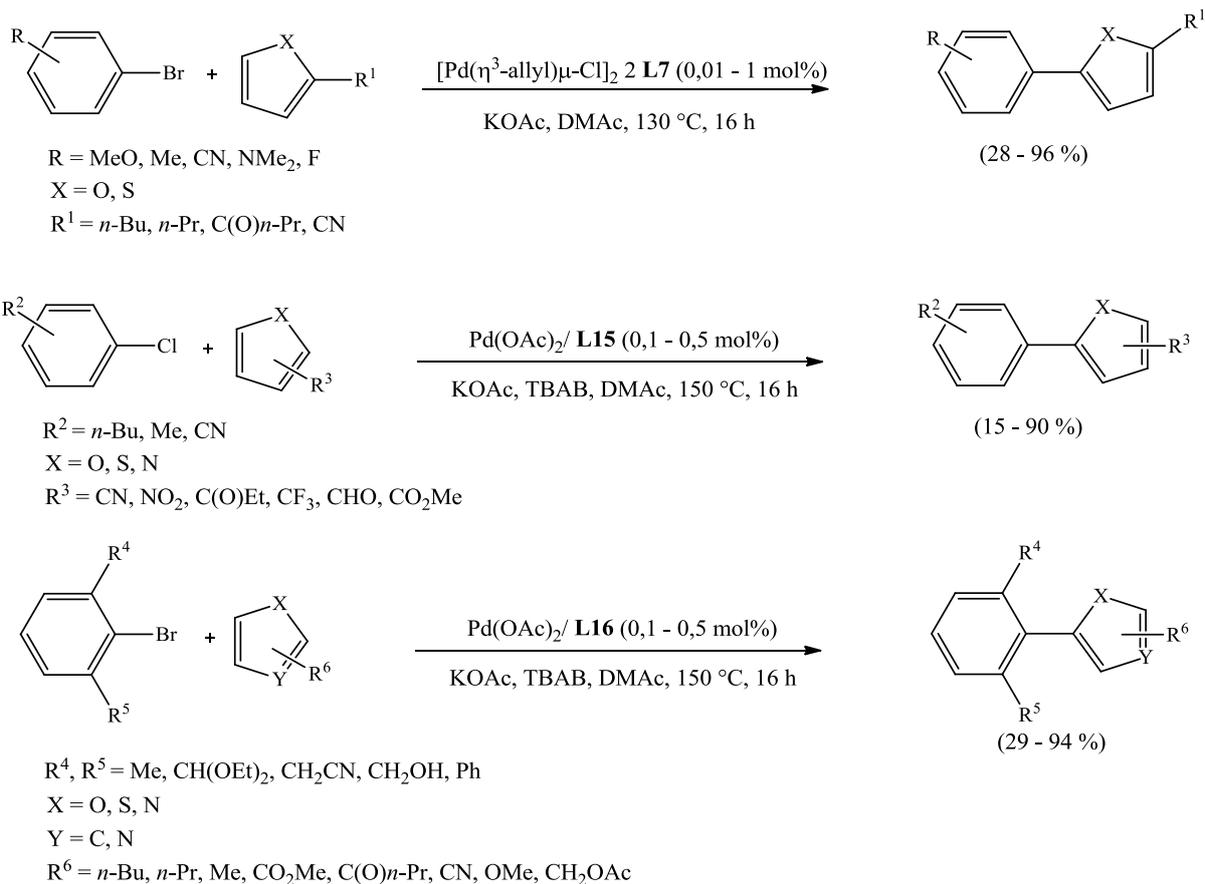


Figure 35 : arylation directe d'hétéroaromatiques avec des halogénures d'aryle par fonctionnalisation C-H

Les résultats catalytiques nous ont conduits à examiner les performances des polyphosphines ferrocéniques dans de nouvelles méthodologies de couplage C-O, C-S et C-N décrites dans les chapitres suivants.

## **Partie II : Synthèse des éthers d'aryle et d'hétéroaryle**

## I. Introduction : importance des éthers de diaryle

Le motif éther de diaryle est présent dans de nombreux produits naturels,<sup>1</sup> divers composés biologiquement actifs<sup>2</sup> et se trouve même au sein de composés polymériques d'utilité avérée.<sup>3</sup>

Beaucoup d'éthers de diaryle présents dans la nature sont issus des acides aminés aromatiques tels que les L-tyrosine, L-phénylalanine et L-tryptophane (Figure 36). Parmi les dérivés de ces acides aminés, plusieurs classes de molécules naturelles sont connues. L'une des ces classes fait partie des hormones secrétées par la thyroïde. Ainsi, la L-thyroxine est une hormone au rôle majeur sécrétée par les cellules folliculaire de la glande thyroïdienne, et a été parmi les premiers éthers de diaryle observés dans la nature puis préparés en laboratoire (

Figure 37).<sup>4</sup> Différentes méthodes de synthèse de la L-thyroxine ont été mises en œuvre, comme par exemple le couplage oxydant au cuivre d'un phénol et d'un acide aryle boronique.<sup>5</sup> Cette réaction de condensation est décrite par la suite.

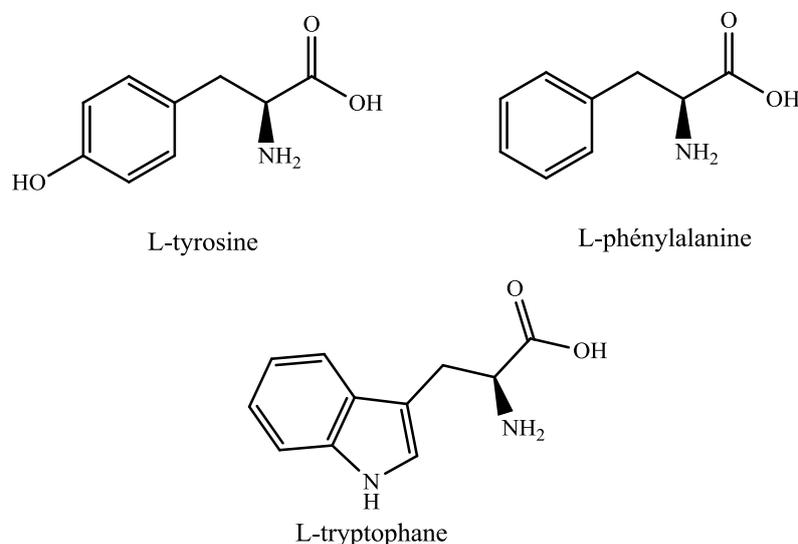


Figure 36 : exemples d'acides aminés aromatiques

<sup>1</sup> Pitsinos, E. N. ; Vidali, V. P. ; Couladouros, E. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1207-1222.

<sup>2</sup> a) Rashmi, P. ; Rao, G. K. ; Devi, K. ; Shivananda, B. G. ; Swetha, G. R. ; Ga, S. *E-Journal of Chemistry* **2011**, 8, 1401-1407. b) Feliu, L. ; Planas, M. *Int. J. Pep. Res. Ther.* **2005**, 11, 53-97.

<sup>3</sup> a) Dhara, M.G. ; Banerjee, S. *Progress in Polymer Science* **2010**, 35, 1022-1077. b) Wackerly, J. Wm. ; Meyer, J. M. ; Cranell, W. C. ; King, S. B. ; Katz, J. L. *Macromolecules* **2009**, 42, 8181-8186. c) Jayakannan, M. ; Ramakrishnan, S. *Macromol. Rapid Commun.* **2001**, 22, 1463-1473.

<sup>4</sup> Chemburkar, S. R. ; Deming, K. C. ; Reddy, R. E. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1955-1962.

<sup>5</sup> Evans, D. A. ; Katz, J. L. ; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937-2940.

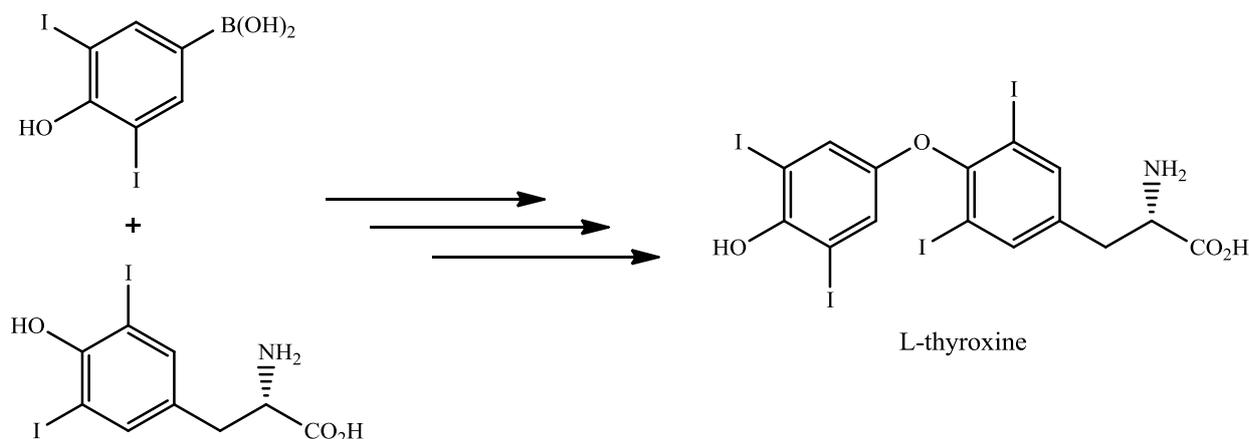


Figure 37 : possibilité de synthèse de la L-Thyroxine

Les isodityrosines forment une seconde classe d'éthers de diaryle naturels. Elles peuvent être obtenues à partir du couplage d'oxydation, éventuellement électrochimique, de deux molécules de L-tyrosine (Figure 38).<sup>6</sup> L'isothyroxine peut être aussi synthétisée par une réaction de condensation au cuivre en utilisant un acide aryle boronique et un phénol.<sup>7</sup>

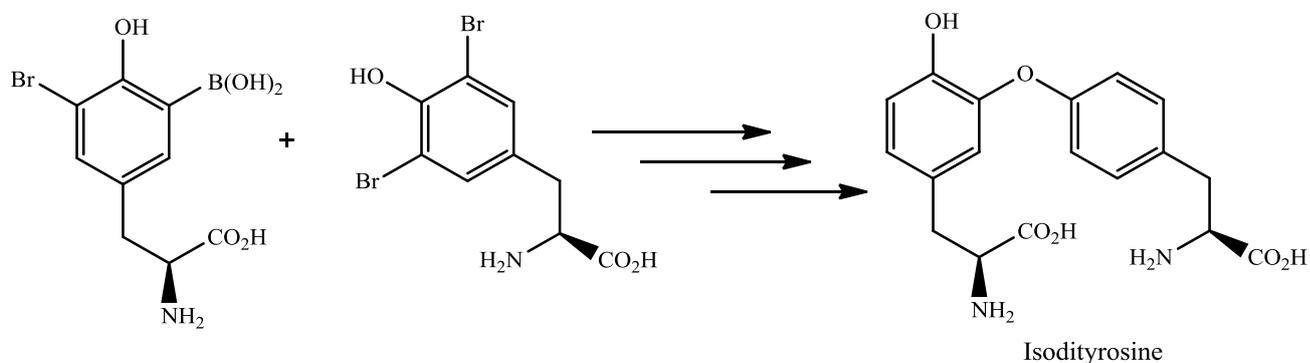


Figure 38 : exemple de synthèse de l'isodityrosine

Les antibiotiques glycopeptidiques constituent un troisième groupe d'éthers de diaryle et la vancomycine est probablement le plus connu de ses membres (Figure 39).<sup>8</sup> La vancomycine est un puissant antibiotique, utilisé contre le *Staphylococcus aureus* résistant à

<sup>6</sup> Nishiyama, S. ; Kim, M. H. ; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8397-8400.

<sup>7</sup> Jung, M. E. ; Lazarova, T. I. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2976-2977.

<sup>8</sup> a) McCormick, M. H. ; Stark, W. M. ; Pittenger, G. E. ; Pittenger, R. C. ; McGuire, J. M. *Antibiot. Annu.* **1955**, 606-611. b) Williamson, M. P. ; Williams, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6580-6585. c) Harris, C. M. ; Kopecka, H. ; Harris, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6915-6922.

la méticilline. De plus, la vancomycine sert souvent de référence pour l'étude comparative des activités biologiques de nouveaux antibiotiques. Afin de synthétiser la vancomycine, plusieurs synthons sont préparés séparément en utilisant différentes méthodes comme la réaction de condensation d'Ullmann classique,<sup>9</sup> décrite dans la suite de chapitre, ou la substitution nucléophile aromatique directe.<sup>10</sup>

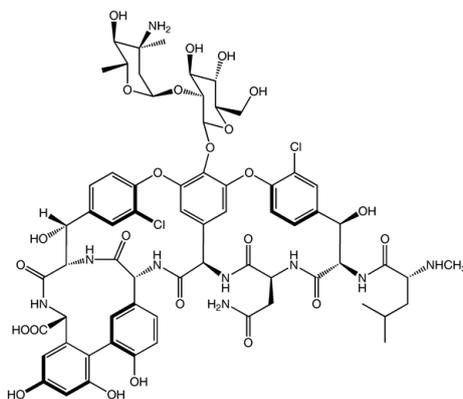


Figure 39 : vancomycine

Les plantes sont une source importante de composés polyphénoliques. Beaucoup de ces produits contiennent le motif éther de diaryle. Les exemples les plus représentatifs sont les lignanes, les chalcones et les bisbibenzyles. Les lignanes possèdent des propriétés anti-oxydantes et sont considérées comme des phytoestrogènes. Les phytoestrogènes sont des composés qui possèdent une structure similaire à celle de l'œstradiol et ont la capacité de provoquer des effets oestrogéniques ou anti-oestrogéniques. Les œstrogènes permettent le développement des follicules des ovaires, du corps jaune et du placenta. Ils sont aussi impliqués dans le contrôle du cycle menstruel, ce qui explique pourquoi ils sont présents dans les pilules contraceptives. Les combretastatines sont les membres les plus connus des polyphénols lignanes (Figure 40).<sup>11</sup> Certaines combretastatines aux propriétés anticancéreuses peuvent inhiber la croissance de certaines cellules souches de la leucémie. La combretastatine

<sup>9</sup> Nicolaou, K. C. ; Mitchell, H. J. ; Jain, N. F. ; Winssinger, N. ; Hughes, R. ; Bando, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 240-244.

<sup>10</sup> a) Evans, D. A. ; Wood, M. R. ; Trotter, B. W. ; Richardson, T. I. ; Barrow, J. C. ; Katz, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700-2704. b) Boger, D. L. ; Miyazaki, S. ; Kim, S. H. ; Wu, J. H. ; Castle, S. L. ; Loiseleur, O. ; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10004-10011.

<sup>11</sup> Couladouros, E. A. ; Soufli, I. C. ; Moutsos, V. I. ; Chadha, R. K. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 33-43.

D<sub>2</sub> peut être ainsi synthétisée à partir de la réaction de condensation d'Ullmann en version intramoléculaire.<sup>12</sup>

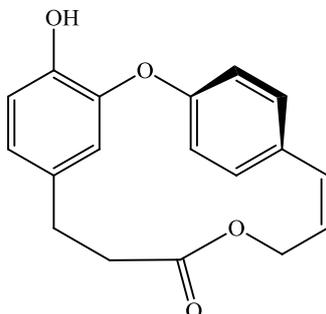


Figure 40 : combretastatine D<sub>2</sub>

Les chalcones sont représentées par la verbenachalcone et la littorachalcone (Figure 41).<sup>13</sup> Les chalcones possèdent des propriétés antibactériennes, antifongiques, anti-tumorales et anti-inflammatoires. La verbenachalcone et la littorachalcone permettent d'accélérer la croissance des cellules nerveuses. La verbenachalcone peut être aussi préparée soit par la réaction de condensation d'Ullmann,<sup>13c</sup> soit par couplage oxydant.<sup>13a,13b</sup>

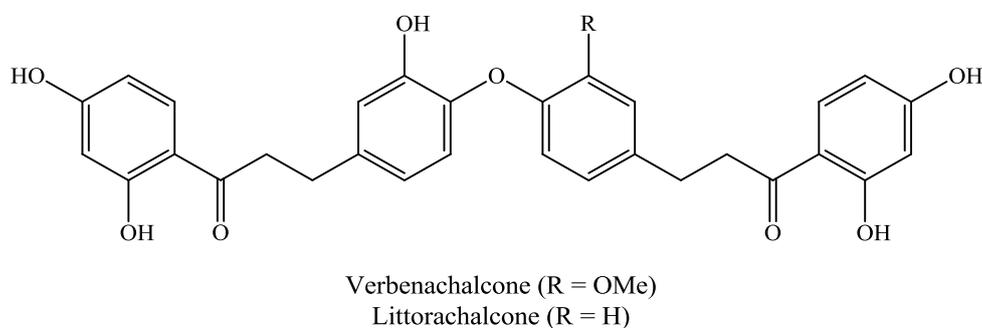


Figure 41 : exemples de chalcones

<sup>12</sup> Pettit, G. R. ; Quistorf, P. D. ; Fry, J. A. ; Herald, D. L. ; Hamel, E. ; Chapuis, J. C. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 876-883.

<sup>13</sup> a) Tanabe, T. ; Ogamino, T. ; Shimizu, Y. ; Imoto, M. ; Nishiyama, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2753-2762. b) Tanabe, T. ; Doi, F. ; Ogamino, T. ; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3477-3480. c) Xing, X. C. ; Padmanaban, D. ; Yeh, L. A. ; Cuny, G. D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7903-7910. d) Kraus, G. A. ; Kumar, G. ; Phillips, G. ; Michalson, K. ; Mangano, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2329-2332.

Les bryophytes, des algues vertes, produisent les bisbibenzyles,<sup>14</sup> dont la perrottétine E qui est un composé cannabinoïde connu (Figure 42).<sup>15</sup> Les bisbibenzyles possèdent des propriétés antifongiques et anti-tumorales. La réaction de condensation d'Ullmann est l'une des étapes permettant d'obtenir la perrottétine E.

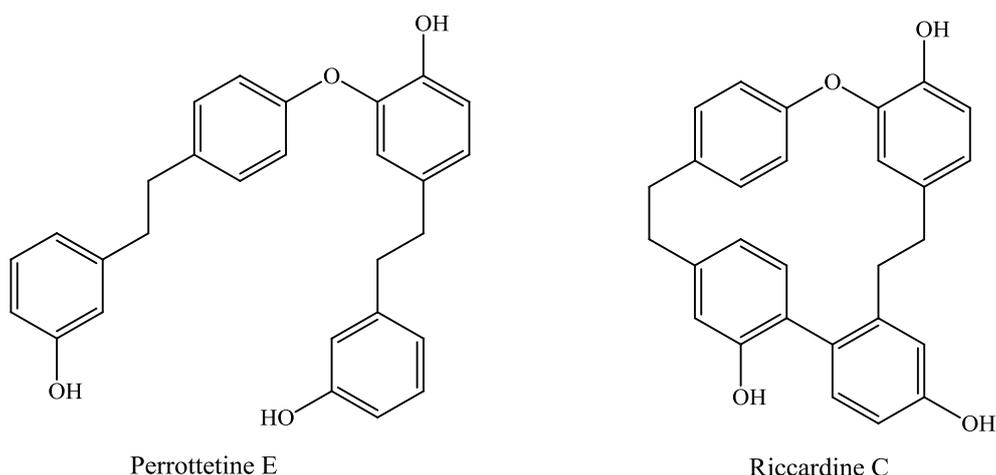


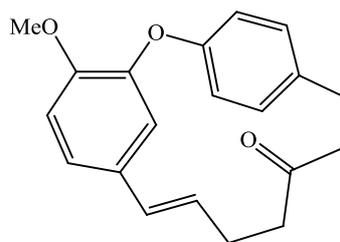
Figure 42 : exemples d'éthers de diaryle bisbibenzyliques

Les heptanoïdes d'éther de diaryle cycliques sont une autre classe de produits naturels. Les heptanoïdes d'éther de diaryle peuvent posséder différentes propriétés biologiques d'intérêt : antifongique, anticancéreuse, anti-inflammatoire ou antibactérienne. L'ovalifoliolatine B est un membre de ce groupe (Figure 43),<sup>16</sup> qui peut être synthétisée par une réaction de condensation d'Ullmann intramoléculaire.

<sup>14</sup> a) Asakawa, Y. ; Ludwiczuk, A. ; Nagashima, F. ; Toyota, M. ; Hashimoto, T. ; Tori, M. ; Fukuyama, Y. ; Harinantenaina, L. *Heterocycles* **2009**, *77*, 99-150. b) Keseru, G. M. ; Nogradi, M. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 69-75.

<sup>15</sup> a) Eicher, T. ; Walter, M. *Synthesis* **1991**, 469-473. b) Toyota, M. ; Tori, M. ; Takikawa, K. ; Shiobara, Y. ; Kodama, M. ; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6097-6100.

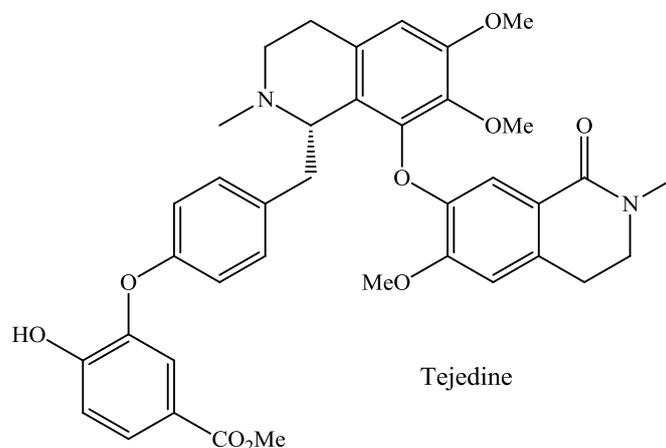
<sup>16</sup> a) Kumar, G. D. K. ; Natarajan, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2103-2105. b) Jeong, B. S. ; Wang, Q. ; Son, J. K. ; Jahng, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1338-1344. c) Keresü, G. M. ; Nögrádi, M. ; Szöllösy, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 521-524. d) Gonzalez, G. I. ; Zhu, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 914-924. e) Gonzalez, G. I. ; Zhu, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7544-7545.



Ovalifoliolatine B

Figure 43 : exemple d'heptanoïde d'éther de diaryle

Les alcaloïdes benzyloquinoléines représente une famille de composés naturels constituée d'au moins 400 membres.<sup>17</sup> Les alcaloïdes benzyloquinoléines possèdent diverses propriétés biologiques comme inhibiteurs ou stimulants de la sérotonine et de la dopamine. La tejedine est un exemple illustrant cette famille (Figure 44).<sup>18</sup> L'étude des activités biologiques de la tejedine n'a pas été développée et rapportée. La formation de la liaison carbone-oxygène entre deux cycles aromatiques peut soit être effectuée par la réaction de condensation d'Ullmann, soit par substitution nucléophile aromatique.



Tejedine

Figure 44 : exemple d'alcaloïde benzyloquinoléine

Comme évoqué précédemment les polyaryléthers sont utilisés dans l'industrie des polymères. Le polyaryléther le plus connu est l'oxyde de poly(2,6-diméthylphénylène), aussi appelé l'oxyde de poly(phénylène) PPO (Figure 45). Celui-ci a été le premier polyaryléther à être commercialisé. Différentes méthodes de synthèse ont été mises au point soit en utilisant

<sup>17</sup> Meyer, A. ; Imming, P. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 2482-2487.

<sup>18</sup> Wang, Y. C. ; Georghiou, P. E. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2675-2678.

la réaction de condensation d'Ullmann, soit en effectuant une substitution nucléophile aromatique.<sup>19</sup>

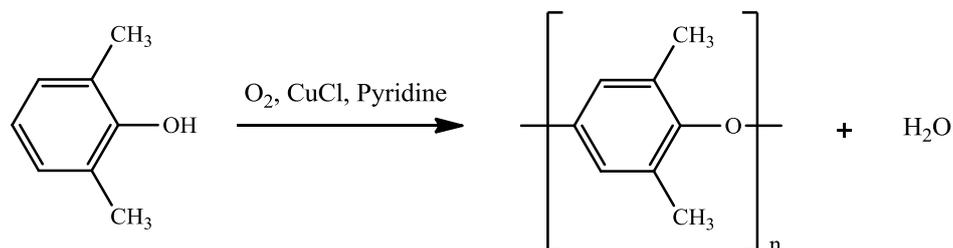


Figure 45 : exemple de synthèse de l'oxyde de polyphénylène (PPO)

Ainsi, le motif d'éther de diaryle est présent dans de nombreuses molécules et différentes réactions sont connues afin de synthétiser ce motif : on distingue des réactions de synthèse purement organiques (synthèse de Williamson, alcoolyse d'un dérivé halogéné, déshydratation des alcools, réaction de substitution aromatique intermoléculaire, macrocyclisation par substitution nucléophile aromatique intramoléculaire, couplage oxydant, l'utilisation de sels de diaryliodonium), et des réactions utilisant des métaux en quantités stœchiométriques (réactions assistées) ou sous stœchiométriques (réactions catalysées) tels que, pour les plus fréquents, le cuivre, le palladium, le rhodium<sup>20</sup> et le fer.<sup>21,22</sup>

## II. Synthèse d'éthers de diaryle par voie organique

### II.1. Synthèse de Williamson

Découverte en 1851, cette méthode permet la préparation d'une large variété d'éthers dissymétriques.<sup>23</sup> Pour cela, un alcool ou phénol réagit avec un halogénure ou pseudo-halogénure d'alkyle ou d'aryle (triflate) en présence d'une base afin de former l'éther recherché (Figure 46). L'emploi d'un métal est souvent utilisé pour donner un alcoolate ou phénolate  $RO^-M^+$  ( $M^+ = Na^+, K^+, \frac{1}{2} Mg^{2+}$ ). La base peut être NaH, NaNH<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le diméthylformamide (DMF) ou KOH dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Les alcoolates sont

<sup>19</sup> a) Labadie, J. W. ; Hendrick, J. L. ; Ueda, M. *ACS Symp. Ser.* **1996**, 624, 210. b) Bruma, M. ; Fitch, J. W. ; Cassidy, P. E. *J. Macromol. Sci., Rev. Chem. Phys.* **1996**, C36, 119-159. b) Maiti, S. ; Mandal, B. *Prog. Polym. Sci.* **1986**, 12, 111-153.

<sup>20</sup> Kim, H. J. ; Kim, M. ; Chang, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2368-2371.

<sup>21</sup> Bistri, O. ; Correa, A. ; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 586-588.

<sup>22</sup> a) Frlan, R. ; Kikelj, D. *Synthesis* **2006**, 14, 2271-2285. b) Sawyer, J. S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5045-5065.

<sup>23</sup> Williamson, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1851**, 77, 37-49.

à la fois nucléophiles et basiques, donc le rendement de la réaction chute quand le nombre de substituant sur le carbone de l'alcool augmente. Les rendements sont supérieurs pour les alcools primaires par rapport aux alcools secondaires. Si un alcool tertiaire est utilisé, il y a souvent une réaction d'élimination compétitive pour former l'alcène. Si un phénol est mis en jeu, une substitution sur le noyau aromatique est possible. Le mécanisme est généralement une substitution nucléophile aromatique  $S_{\text{NAr}}$ , mais d'autres mécanismes sont possibles en fonction de l'halogène, de la base ou de la présence d'un catalyseur.

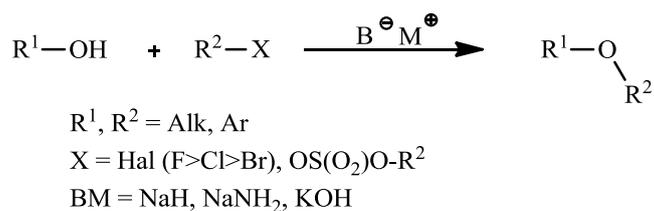


Figure 46 : réaction de Williamson

Enfin, la réaction de Williamson est souvent utilisée pour protéger des alcools par des groupements facilement éliminables, tels que le chlorure de benzyle, chlorométhyl méthyl éther, etc. Les composés *gem*-dihalogénés donnent accès aux acétals (Figure 47).

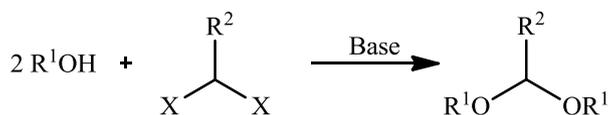


Figure 47 : réaction de Williamson sur un composé *gem*-dihalogéné

## II.2. Réaction de substitution nucléophile aromatique intermoléculaire

Le couplage nucléophile direct de phénols avec des substrats aryloxy déficients en électrons est une méthode intéressante,<sup>24</sup> pour la synthèse de composés naturels possédant le motif éther comme la famille des thyroxines,<sup>4</sup> la famille des bastaranes<sup>25</sup> et la famille des

<sup>24</sup> a) Ullmann, F. ; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174-2185. b) Ullmann, F. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 2382-2384. c) Ullmann, F. *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 853-854. d) Ullmann, F. ; Sponagel, P. *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 2211-2212.

<sup>25</sup> Couladouros, E. A. ; Pitsinos, E. N. ; Moutsos, V. I. ; Sarakinos, G. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 406-421.

combretastatines.<sup>11,12,26</sup> La réaction s'effectue en présence d'une base telle que le carbonate de potassium dans un solvant polaire, par exemple le diméthylformamide (DMF) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO). Les halogénures d'aryle, les plus réactifs, sont les fluorures d'aryles et les moins réactifs sont les iodures d'aryle.<sup>27</sup>

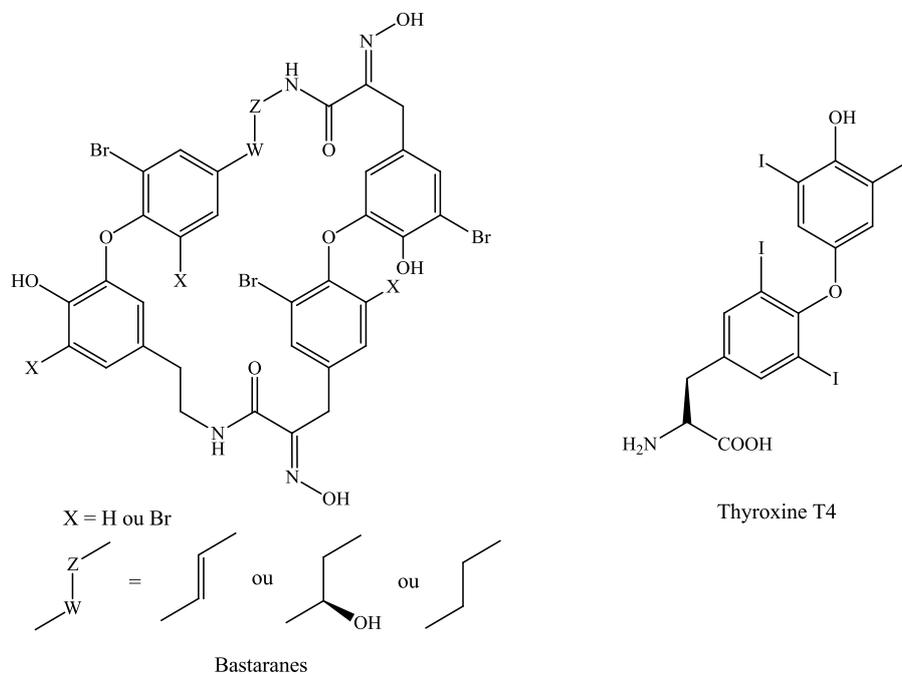


Figure 48 : exemples de composés naturels possédant le motif éther de diaryle

Divers groupements fonctionnels électro-attracteurs (nitro, méthylcarbonyl) sont utilisés afin d'activer le squelette aromatique pour la substitution nucléophile avec les phénols. Le groupement nitro est le plus efficace à cause de son important effet électro-attracteur qui rend possible des réactions dans des conditions opératoires modérées, idéales pour les liaisons peptidiques présentes dans de nombreux produits naturels. De plus, la fonction nitro permet d'autres prolongements synthétiques éventuels.

Un mode opératoire a été développé afin d'effectuer la réaction en milieu hétérogène. Sawyer et coll. ont développé le couplage entre un phénol et un halogénure d'aryle en utilisant une alumine basique  $\text{Al}_2\text{O}_3$  imprégnée de fluorure de potassium en présence d'un éther couronne 18-C-6 dans l'acétonitrile à reflux (Figure 49).<sup>28</sup> Des rendements satisfaisants

<sup>26</sup> Couladouros, E. A. ; Soufli, I. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9369-9372.

<sup>27</sup> Parker, A. J. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 1-32.

<sup>28</sup> Sawyer, J. S. ; Schmittling, E. A. ; Palkowitz, J. A. ; Smith, W. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6338-6343.

à excellents ont été obtenus. Plus récemment, d'autres conditions opératoires ont été développées par Khalilzadeh et coll. en utilisant une zéolithe nanoporeuse naturelle.<sup>29</sup>

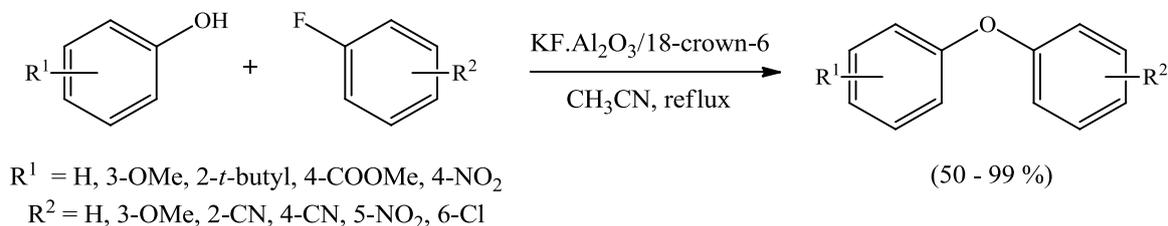


Figure 49 : substitution nucléophile en milieu hétérogène par Sawyer et coll.

D'autres modes de synthèse ont été mis au point en utilisant des micro-ondes, par exemple pour coupler des phénols déficients en électrons (Figure 50).<sup>30</sup> Loupy et coll. avaient, avant cela, combiné des conditions de transfert de phase et une activation par micro-ondes.<sup>31</sup> La nature des ions issus de la base et le contre-ion de l'alcoolate, ainsi que celle des substituants sur les substrats aromatiques a une influence sur le résultat de la réaction. Des résultats excellents ont été rapportés par cette méthode.

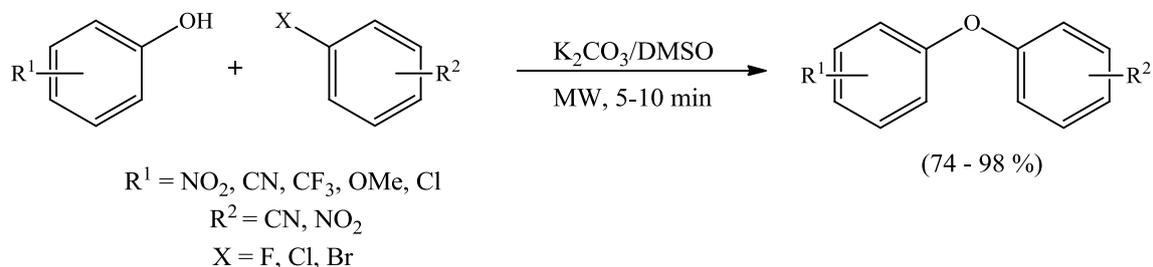


Figure 50 : substitution nucléophile par micro-ondes par Wang et coll.

### II.3. Macrocyclisation intramoléculaire par substitution nucléophile

Cette méthode est devenue importante pour la synthèse de composés pharmaceutiques comme la vancomycine (Figure 39) et les peptides cycliques.<sup>2b</sup> Elle a pu être utilisée par Zhu

<sup>29</sup> Khalilzadeh, M. A. ; Hosseini, A. ; Pilevar, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 8, 1587-1592.

<sup>30</sup> a) Li, F. ; Wang, Q. ; Ding, Z. ; Tao, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2169-2171. b) Li, F. ; Meng, Q. ; Chen, H. ; Li, Z. ; Wang, Q. ; Tao, F. *Synthesis*, **2005**, 8, 1305-1313.

<sup>31</sup> Chaouchi, M. ; Loupy, A. ; Marque, S. ; Petit, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 7, 1278-1283.

et coll. afin de préparer des précurseurs de la vancomycine et de ses dérivés.<sup>32</sup> Des synthèses en phase homogène et en phase hétérogène ont été mises au point. Les conditions opératoires en phase homogène sont identiques à celles appliquées pour la substitution nucléophile aromatique intermoléculaire. La réaction s'effectue en présence d'une base telle que le carbonate de potassium dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide (DMF) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO) à température modérée depuis l'ambiante jusqu'à 50 °C.

En phase hétérogène, le substrat peut être greffé sur un support solide tel qu'une résine selon une réaction d'Ugi-4CR. La cyclisation intramoléculaire s'effectue en présence d'une base comme le carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) ou le 1,8-diazabicyclo-undec-7-ène (DBU) dans le diméthylformamide (DMF) (Figure 51). La cyclisation intramoléculaire sur support solide a montré une très grande efficacité dans la synthèse multi-étapes de diverses molécules.<sup>33</sup> Le clivage de la liaison entre le support solide et la macromolécule s'effectue en présence d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane.

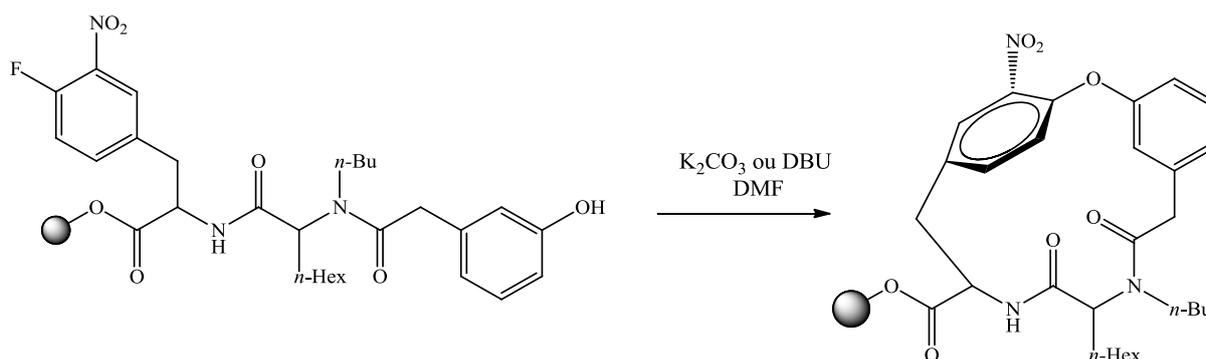


Figure 51 : exemple de cyclisation intramoléculaire sur support solide

#### II.4. Utilisation des sels de diaryliodonium

La synthèse d'éthers de diaryle peut être effectuée à partir de phénols et de sels de diaryliodonium.<sup>34</sup> Cette synthèse a été reportée pour la première fois dans les années 1950.<sup>35</sup>

<sup>32</sup> a) Neuville, L. ; Bois-Chaussy, M. ; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1747-1751. b) Bigot, A. ; Bois-Chaussy, M. ; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4573-4577. c) Boissard, S. ; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2577-2580. d) Cristau, P. ; Vors, J.-P. ; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5575-5578. e) Cristau, P. ; Vors, J.-P. ; Zhu, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859-7870. f) Ma, N. ; Jia, Y. ; Zuosheng, L. ; Gonzalez-Zamora, E. ; Bois-Chaussy, M. ; Malabarba, A. ; Brunati, C. ; Zhu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 743-746.

<sup>33</sup> a) Burgess, K. ; Lim, D. ; Bois-Chaussy, M. ; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3345-3348. b) Kiselyov, A. S. ; Eisenberg, S. ; Luo, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10635-10640. c) Fotsch, C. ; Kumaravel, G. ; Sharma, S. K. ; Wu, A. D. ; Gounarides, J. S. ; Nirmala, N. R. ; Petter, R. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2125-2130. d) Ouyang, X. ; Chen, Z. ; Liu, L. ; Dominguez, C. ; Kiselyov, A. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2369-2377.

<sup>34</sup> Merritt, E. A. ; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052-9070.

La réaction emploie des halogénures de diaryliodonium en présence d'une base inorganique dans un solvant protique et requiert des temps de réaction importants et des températures élevées afin d'obtenir les éthers de diaryle désirés avec des rendements satisfaisants. Les sels de diaryliodonium, stables à l'air, ont été découverts en 1894.<sup>36</sup> Les sels d'aryliodonium possèdent une nucléophilie faible, donc ils sont aisément utilisés en synthèse organique. Les composés de l'iode(III) sont électrophiles sur l'atome d'iode. Ainsi, Olofsson et coll. ont mis au point une procédure permettant la synthèse d'éther de diaryle dans des conditions douces (Figure 52).<sup>37</sup> Des résultats satisfaisants à excellents ont été obtenus.

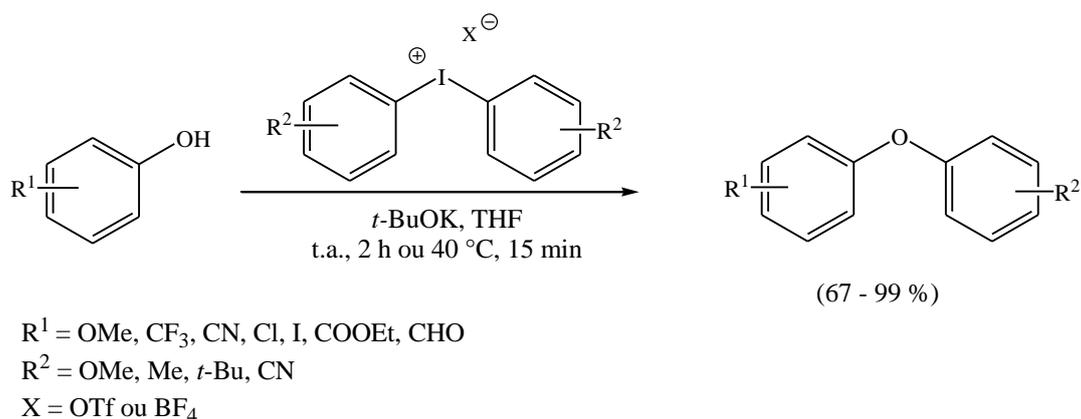


Figure 52 : utilisation de sels de diaryliodonium par Olofsson et coll.

### III. Synthèse d'éthers de diaryle par voie organométallique

L'utilisation d'un métal de transition pour assister ou catalyser le couplage de phénols et d'halogénures d'aryle est une voie attractive pour générer cette unité structurale éther de diaryle. Les premières méthodes rapportées pour ce couplage étaient relativement efficaces, mais principalement pour des substrats activés. Elles souffraient également de conditions de mise au point drastiques (haute température, longue durée). Les métaux les plus utilisés pour ce type de couplage sont le palladium et le cuivre. Les méthodes mises au point avec du palladium ou du cuivre sont décrites par la suite.

<sup>35</sup> Beringer, F. M. ; Brierley, A. ; Drexler, M. ; Gindler, E. M. ; Lumpkin, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2708-2712.

<sup>36</sup> Hartmann, C. ; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 426-432.

<sup>37</sup> Jalalian, N. ; Ishikawa, E. E. ; Silva Jr, L. F. ; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1552-1555.

### III.1. Réactions promues par le cuivre

#### III.1.a. Réaction de condensation d'Ullmann

La réaction de condensation d'Ullmann permet le couplage entre un phénol et un halogénure d'aryle (ou triflate) en présence d'une source de cuivre et d'une base (Figure 53).<sup>38</sup> Les premiers essais ont été effectués dans des conditions de températures comprises entre 120 et 220 °C avec l'utilisation de pyridine comme solvant.<sup>39</sup> Des quantités stœchiométriques de cuivre étaient utilisées, cependant des rendements faibles à modérés étaient obtenus.

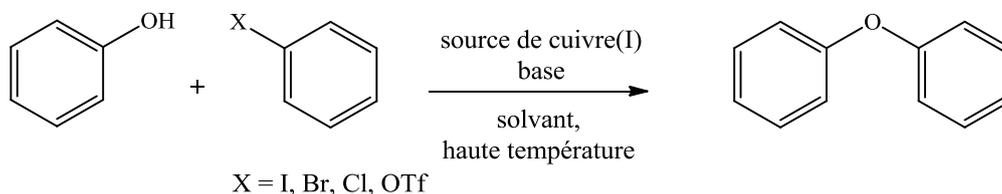


Figure 53 : réaction de condensation d'Ullmann entre un phénol et un halogénure d'aryle

Différents groupes de recherche se sont intéressés à la réaction de condensation d'Ullmann pour la rendre plus pratique, en utilisant des auxiliaires catalytiques afin de diminuer la quantité de cuivre et les températures nécessaires (90 à 110 °C). Les durées de réaction et les rendements ont ainsi pu être améliorés.<sup>40</sup> Des auxiliaires catalytiques tels que la 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione,<sup>41</sup> la *N,N*-diméthylglycine,<sup>42</sup> la salicylaldoxime ou le diméthylglyoxime,<sup>43</sup> ou le 2-oxocyclohexancarboxylate d'éthyle,<sup>44</sup> ont été mis en jeu (Figure

<sup>38</sup> a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853-857. b) Ullmann, F. ; Sponagel, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211-2212.

<sup>39</sup> a) Bacon, R. G. R. ; Rennison, S. C. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 312-315. b) Williams, A. L. ; Kinney, R. E. ; Bridger, R. F. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2501-2505. c) Bacon, R. G. R. ; Stewart, O. J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4953-4961.

<sup>40</sup> a) Taillefer, M. ; Cristau, H.-J. ; Cellier, P. P. ; Spindler, J.-F. Env. SAU 2001-1009 et SAU 2001-01044, Patents Fr 2833947-WO0353225. b) Taillefer, M. ; Cristau, H.-J. ; Cellier, P. P. ; Spindler, J.-F. ; Ouali, A. Patents Fr 2840303-WO03101966. c) Buchwald, S. L. ; Klapars, A. ; Antilla, J. C. ; Job, G. E. ; Wolter, M. ; Kwong, F. Y. ; Nordmann, G. ; Hennessy, E. J. Patents WO02/05838.

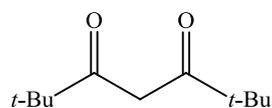
<sup>41</sup> Buck, E. ; Song, Z. J. ; Tschaen, D. ; Dormer, P. G. ; Volante, R. P. ; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1623-1626.

<sup>42</sup> a) Ma, D. ; Cai, Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3799-3802. b) Cai, Q. ; Zou, B. ; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1276-1279.

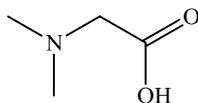
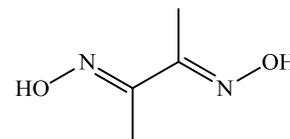
<sup>43</sup> Cristau, H.-J. ; Cellier, P. P. ; Hamada, S. ; Spindler, J.-F. ; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 913-916.

<sup>44</sup> Lv, X. ; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3863-3867.

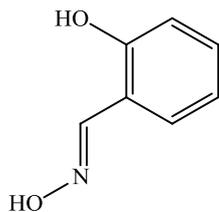
54). Afin d'améliorer les performances des réactions de couplage, l'utilisation de micro-ondes a aussi été rapportée.<sup>45</sup>



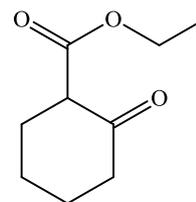
2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione

*N,N*-diméthylglycine

Diméthylglyoxime



Salicylaldoxime



2-oxocyclohexanecarboxylate d'éthyle

**Figure 54 : exemples de ligands utilisés dans la réaction de condensation d'Ullmann**

Le choix du solvant influence la vitesse de réaction et le rendement de l'éther de diaryle obtenu. Donc, des groupes de recherche se sont intéressés à l'utilisation de liquide ionique afin de remplacer des solvants plus volatiles tels que le toluène ou 1,4-dioxane. Ren et coll. ont utilisé des liquides ioniques issus des solvants halogénés, plus particulièrement l'halogénure de 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium (bmiX).<sup>46</sup> Des résultats modérés à excellents (66 à 99 %) ont été obtenus pour le couplage d'iodures d'aryle appauvris ou enrichis en électrons avec le phénol en présence d'iodure de cuivre(I) et de *tertio*-butoxyde de sodium *t*-BuONa après 30 heures. Les bromures d'aryle ne sont pas aussi réactifs que les iodures d'aryle dans ces conditions, puisqu'aucune réaction n'est observée. Afin d'effectuer l'arylation d'un phénolate, Chauhan et coll. ont utilisé l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium [bmim][PF<sub>6</sub>] et le tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthylimidazolium [bmim][BF<sub>4</sub>] (Figure 55).<sup>47</sup> Les phénolates possédant des groupements électro-donneurs en position *para* conduisent aux éthers de diaryle avec d'excellents rendements. Les halogénures d'aryle activés par des groupements électro-attracteurs en position *ortho* et *para* nécessitent des temps de réaction courts tout en donnant des résultats très satisfaisants. L'avantage des

<sup>45</sup> a) Benaskar, F. ; Engels, V. ; Patil, N. ; Rebrov, E. V. ; Meuldijk, J. ; Hessel, V. ; Hulshof, L. A. ; Jefferson, D. A. ; Schouten, J. C. ; Wheatley, A. E. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 248-251. b) Lipshutz, B. H. ; Unger, J. B. ; Taft, B. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1089-1092. c) He, H. ; Wu, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3445-3446.

<sup>46</sup> Luo, Y. ; Wu, J. X. ; Ren, R. X. *Synlett* **2003**, *11*, 1734-1736.

<sup>47</sup> Chauhan, S. M. S. ; Jain, N. ; Kumar, A. ; Srinivas, K. A. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3607-3614.

liquides ioniques est leur recyclage et leur non-toxicité, ils offrent donc une alternative attractive aux solvants classiques pour la synthèse d'éthers de diaryle.

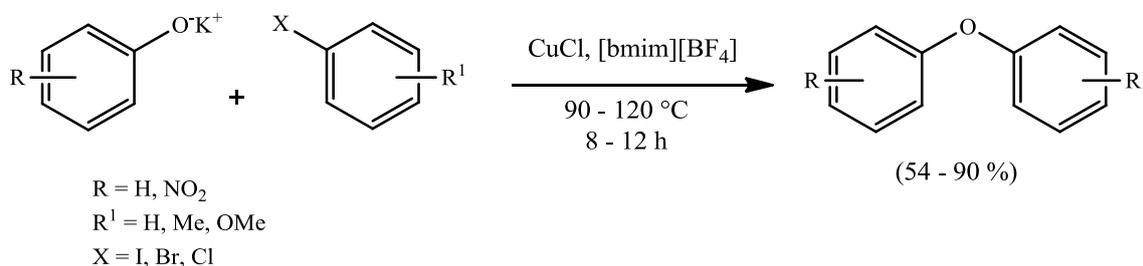


Figure 55 : utilisation de liquide ionique pour la synthèse d'éthers de diaryle

Des réactions de couplage ont aussi été effectuées en utilisant des supports solides.<sup>29,48</sup> Bräse et coll. ont été les premiers à utiliser un support solide pour la réaction de condensation d'Ullmann.<sup>49</sup> Ce protocole est applicable pour les systèmes qui sont sensibles aux conditions drastiques de réaction usuellement appliquées dans la réaction de condensation d'Ullmann classique. La première étape permet d'obtenir la résine *o*-halogénoaryltriázényle (Figure 56). L'aniline est immobilisée sur une résine de Merrifield substituée par une benzylamine. Ensuite, la réaction de condensation d'Ullmann est effectuée avec un phénol en présence d'un complexe soluble de cuivre CuBr.SMe<sub>2</sub>. Afin d'obtenir l'éther de diaryle, la liaison résine-éther de diaryle est clivée à l'aide d'acide trifluoroacétique et d'azoture de triméthylsilyle. Des rendements modérés à excellents sont obtenus pour les éthers de diaryle. Les groupements fonctionnels tels qu'amine ou amide sont tolérés sur le phénol, tandis que le mono ou dichlorophénol, *m*-nitrophénol et les salicylaldéhydes substitués ne réagissent pas.

<sup>48</sup> Jung, N. ; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 26, 4494-4502.

<sup>49</sup> Knepper, K. ; Lormann, M. E. P. ; Bräse, S. *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 460-463.

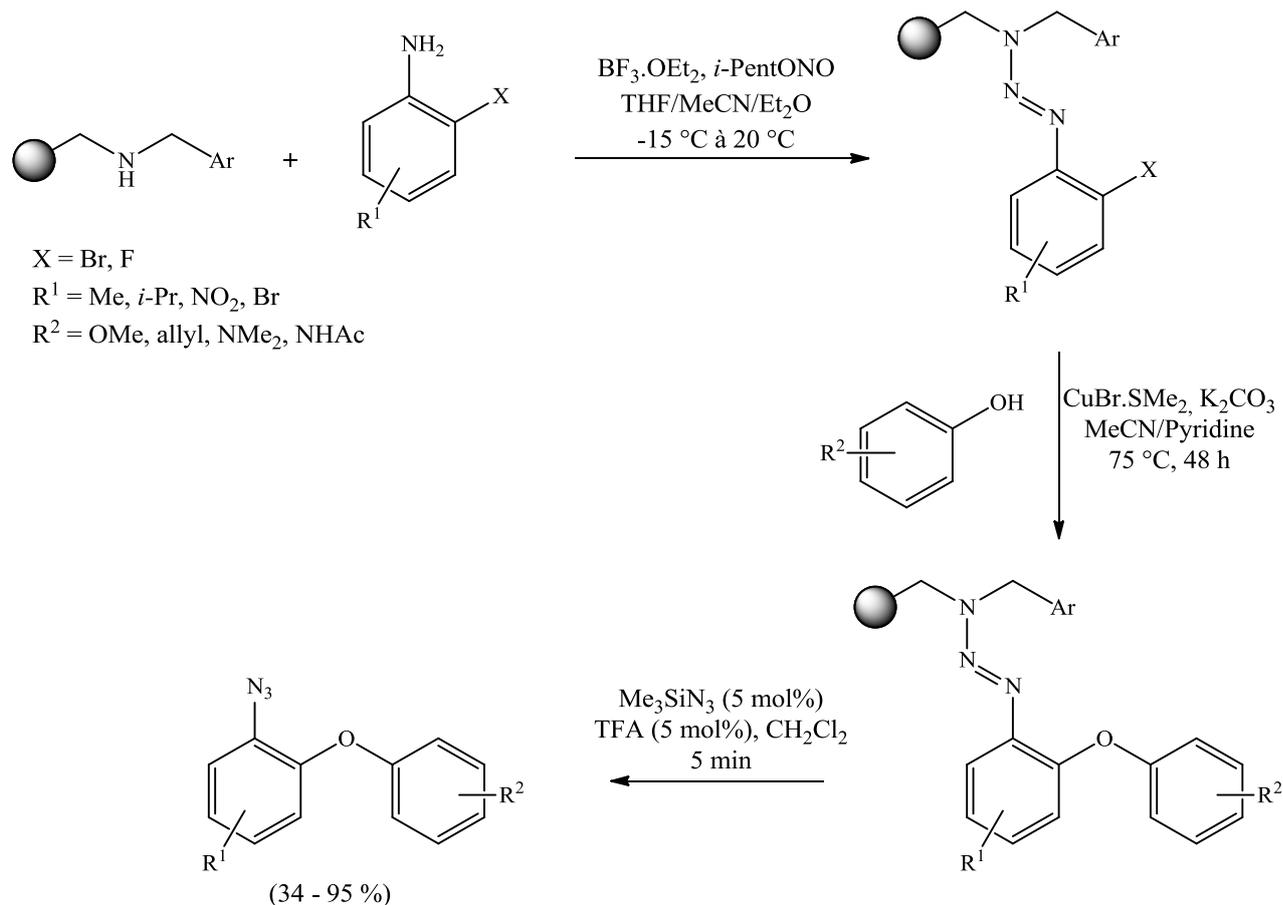


Figure 56 : préparation de résines *o*-halogénoaryltriazényles

Enfin, d'autres méthodes dérivées de la réaction de condensation d'Ullmann ont été mises au point. Des éthers de diaryle peuvent être préparés à partir de sels d'aryltrifluoroborate et de phénols en présence de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Figure 57).<sup>50</sup> Une autre méthode met en jeu des sels de diaryliodonium en présence de cuivre.<sup>51</sup> La méthode modifiée la plus connue est la réaction de condensation de Chan-Evans-Lam.

<sup>50</sup> Quach, T. D. ; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1381-1384.

<sup>51</sup> Beringer, F. M. ; Brierley, A. ; Drexler, M. ; Gindler, E. M. ; Lumpkin, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2708-2712.

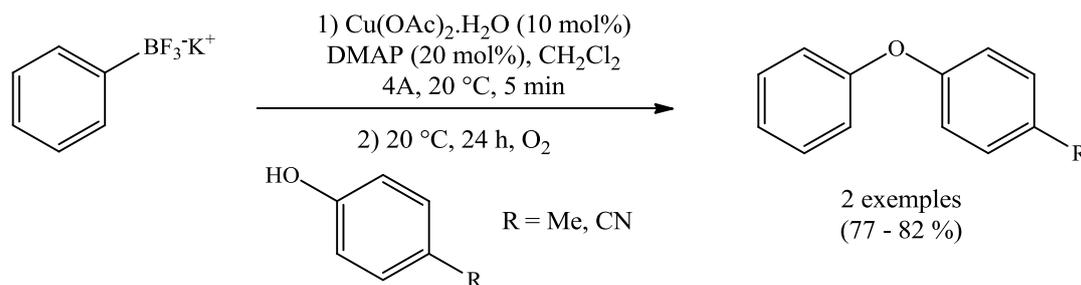


Figure 57 : préparation d'éthers de diaryle à partir de sels d'aryltrifluoroborate

### III.1.b. Réaction de condensation de Chan-Evans-Lam

Les acides boroniques sont normalement associés à la synthèse des biaryles de Suzuki-Miyaura. Le couplage d'un phénol avec un acide boronique a été effectué en premier par Chan et Evans indépendamment l'un de l'autre (Figure 58).<sup>52</sup> La synthèse des éthers de diaryle est effectuée par un couplage oxydant catalysé par des sels de cuivre(II) entre des phénols et des acides boroniques en présence de tamis moléculaire sous air. Le principal avantage de ce couplage est qu'il s'effectue à température ambiante. Des rendements élevés sont obtenus pour une grande variété de substituants. Cependant, une quantité stœchiométrique de cuivre est utilisée. Afin d'améliorer les rendements, l'utilisation de tamis moléculaire est importante. Celui-ci sert à capter l'eau produite lors de l'hydrolyse de l'acide boronique au cours de la réaction. L'air est utilisé afin de réoxyder le cuivre.

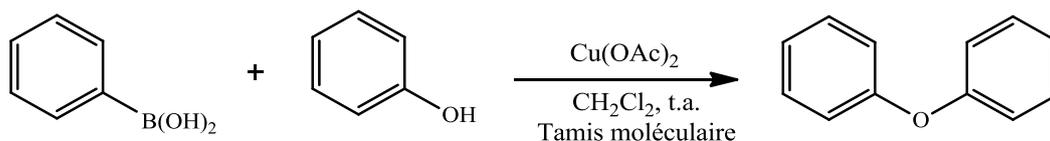


Figure 58 : couplage de Chan-Evans entre un acide boronique et un phénol

Chan et Lam ont étudié ce couplage avec divers acides phényles boroniques. Ils ont démontré qu'il y a peu de différence de réactivité entre les divers substrats.<sup>53</sup> Ils supposent que l'espèce responsable de l'arylation est  $(\text{PhBO})_3$ . De plus, il semblerait que l'addition de tamis moléculaire permette d'obtenir la formation de ce boroxine. Des procédures analogues

<sup>52</sup> a) Chan, D. M. T. ; Monaco, K. L. ; Wang, R. ; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933-2936. b) Evans, D. A. ; Katz, J. L. ; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937-2940.

<sup>53</sup> Chan, D. M. T. ; Monaco, K. L. ; Li, R. ; Bonne, D. ; Clark, C. G. ; Lam, P. Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3863-3865.

ont été mises au point par Jung et Lazarova pour synthétiser l'isodityrosine.<sup>54</sup> Une procédure « en un seul pot » a été développée par Petasis et coll. et Sagar et coll. pour synthétiser des composés symétriques.<sup>55</sup>

Lam et Jadhav ont développé un système catalytique pour la synthèse d'éthers de biaryle dans des conditions oxydantes  $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{O}_2$  en présence de pyridine comme base.<sup>56</sup> Une procédure similaire a été mise au point par Evans et coll. pour synthétiser des aglycones de teicoplanine (Figure 59).<sup>57</sup>

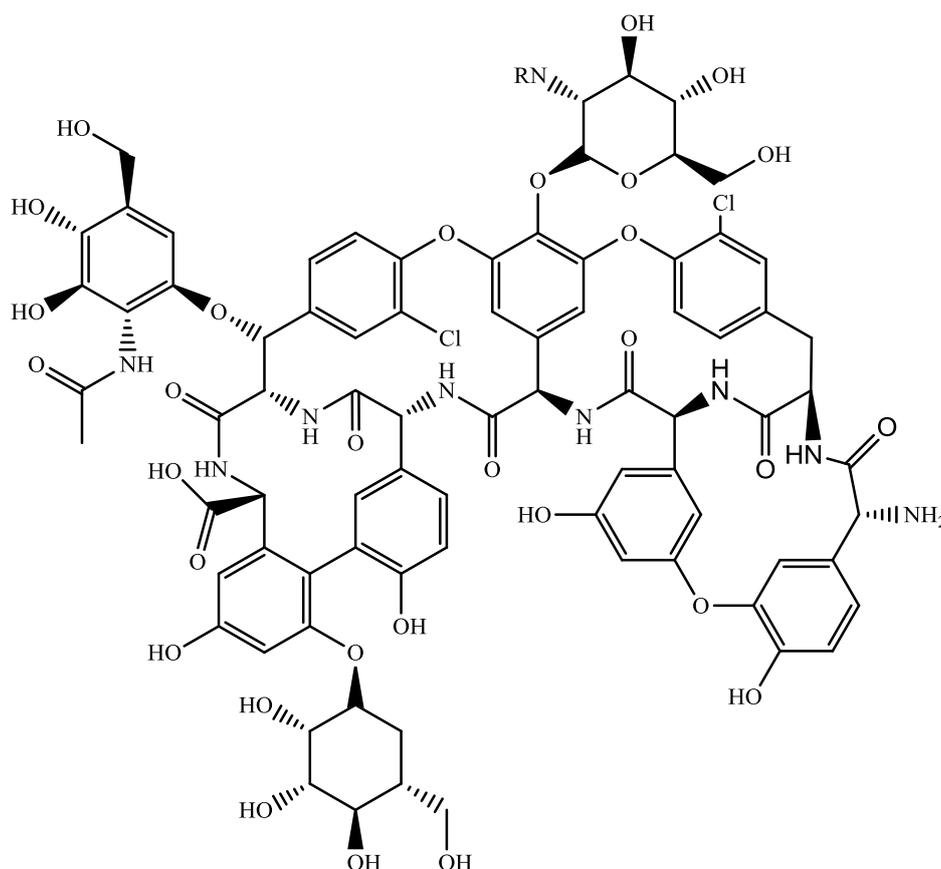


Figure 59 : squelette principal des dérivés issus de la teicoplanine

Des systèmes intramoléculaires ont été mis au point. Decicco et coll. ont rapporté une *O*-arylation intramoléculaire efficace de phénols avec des acides aryloxyboroniques peptidiques

<sup>54</sup> Jung, M. E. ; Lazarova, T. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2976-2977.

<sup>55</sup> a) Simon, J. ; Salzbrunn, S. ; Prakash, G. K. S. ; Petasis, N. A. ; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 633-634.  
b) Sagar, A. D. ; Tale, R. H. ; Adube, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7061-7063.

<sup>56</sup> Lam, P. Y. S. ; Vincent, G. ; Clark, C. G. ; Deudon, S. ; Jadhav, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415-3418.

<sup>57</sup> Evans, D. A. ; Katz, J. L. ; Peterson, G. S. ; Hintermann, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12411-12413.

qui sont des intermédiaires clés pour la préparation d'inhibiteurs macrocycliques métalloprotéinases.<sup>58</sup>

Pour la synthèse du L,L-cycloisodityrosine (Figure 60), Hitotsuyanagi et coll. ont observé les effets de diverses bases sur le résultat de la réaction.<sup>59</sup> La réaction de couplage est assistée ou catalysée par l'acétate de cuivre(II)  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  en présence d'une base, de tamis moléculaire dans le dichlorométhane. Les bases testées contiennent toutes le motif pyridine comme la pyridine, la 4-picoline ou la 3,5-dichloropyridine. La base la plus efficace est la 4-(diméthylamino)pyridine (DMAP). Les rendements des réactions sont compris entre 35 et 56 %.

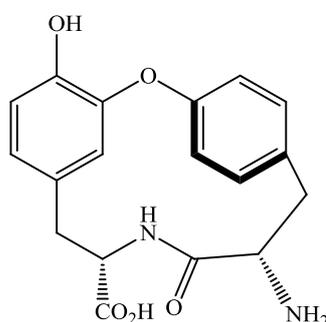


Figure 60 : L,L-cycloisodityrosine

### III.2. Réactions catalysées au palladium

Les réactions catalysées au palladium sont des voies de synthèse très attractives. Les réactions effectuées en présence de palladium tolèrent généralement de nombreux groupements fonctionnels comme les fonctions carbonyles et hydroxyles. Cela permet d'éviter des séquences de protection et de déprotection de ces groupements. Enfin, le palladium est un métal assez onéreux, même s'il reste toujours moins cher que le platine, le rhodium ou l'iridium. Afin de minimiser les coûts de synthèse, l'utilisation du ligand adéquat peut permettre de diminuer la charge du métal.<sup>60</sup>

<sup>58</sup> Decicco, C. P. ; Song, Y. ; Evans, D. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1029-1032.

<sup>59</sup> Hitotsuyanagi, Y. ; Ishikawa, H. ; Naito, S. ; Takeya, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5901-5903.

<sup>60</sup> Hierso, J.-C. ; Beaupérin, M. ; Meunier, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *24*, 3767-3780.

### III.2.a. Réactions entre des halogénures d'aryle pauvres en électrons et des phénols ou phénolates

Tout d'abord, les premières études ont été effectuées sur les phénolates préparés par ailleurs. Par la suite, les phénolates ont été préparés à partir des phénols directement lors de la réaction de couplage.

En 1997, Mann et Hartwig se sont intéressés à la formation des éthers de diaryle à partir de bromures d'aryle déficients en électrons en position *para* (fonction nitro, aldéhyde, cétone, trifluorométhylcarboxy) et de phénolates enrichis en électrons en position *para* (fonction méthyl ou méthoxy) (Tableau 2, entrée A).<sup>61</sup> Les premières recherches ont été effectuées avec le ligand 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène DPPF (Figure 61) car celui-ci est assez efficace pour former la liaison carbone-oxygène vers les éthers d'alkyle et d'aryle. Lors de cette étude, la charge en palladium doit être supérieure à 5 mol% car en dessous de cette charge, la conversion est incomplète. Les bromures d'aryle substitués en *para* et déficients en électrons réagissant avec des phénoxydes riches en électrons donnent les meilleurs résultats avec des rendements supérieurs à 90 %. Les rendements sont plus faibles pour le phénolate et les phénolates pauvres en électrons. Pour former ces éthers de diaryle, un ligand modifié tel que 1,1'-bis[di((4-trifluorométhyl)phényl)phosphino]ferrocène, CF<sub>3</sub>-DPPF, accélère l'élimination réductrice et ainsi le rendement s'accroît. Les rendements sont compris entre 51 et 92 %. Un essai a été réalisé avec un ligand dont les phosphores sont enrichis en électrons, le 1,1'-bis[di((4-méthoxy)phényl)phosphino]ferrocène OMe-DPPF (Figure 61). Le rendement pour le couplage le 1-bromo-4-cyanobenzène et le phénolate s'élève à 8 %. Donc, les propriétés électroniques du ligand influencent le résultat de la réaction.

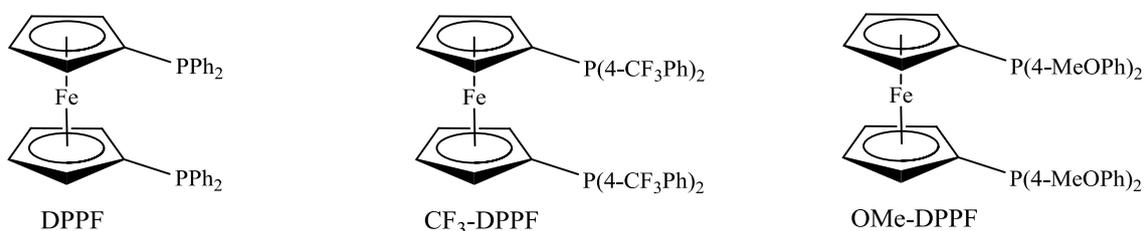


Figure 61 : ligands diphosphines ferrocéniques utilisés par Hartwig et coll.

<sup>61</sup> Mann, G. ; Hartwig, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8005-8008.

Dans une autre étude, Hartwig et coll. ont montré un seul exemple de couplage entre un bromure d'aryle déficient en électrons en position *para* (fonction benzophénone) et le phénolate de sodium en utilisant un autre ligand : le ferrocényldi-*tert*-butylphosphine  $\text{FcP}(t\text{-Bu})_2$  (Figure 62).<sup>62</sup> Le couplage a été effectué avec un rendement de 63 % (Tableau 2, entrée B).

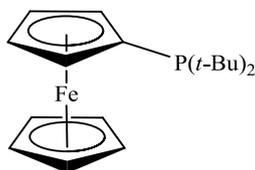


Figure 62 : ferrocényldi-*tert*-butylphosphine  $\text{FcP}(t\text{-Bu})_2$

Les études effectuées ensuite ont été réalisées avec des ligands biphényle phosphines monodentes ou bidentes. S. L. Buchwald et coll. ont étudié la synthèse des éthers de biaryle directement à partir des phénols (Tableau 2, Entrée C).<sup>63</sup> Le ligand utilisé a été le 2,2'-bis(diphényltolylo)-1,1'-binaphtyle Tol-BINAP (Figure 63). Les rendements compris entre 48 et 84 % se sont révélés légèrement moins élevés que précédemment. Cependant, l'avantage de cette méthode a été l'utilisation directe du phénol avec formation *in situ* du phénolate.

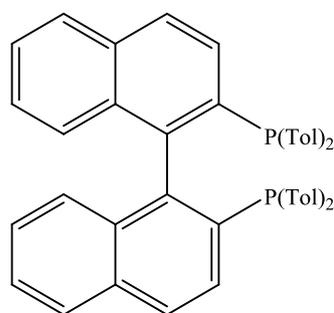


Figure 63 : 2,2'-bis(diphényltolylo)-1,1'-binaphtyle Tol-BINAP.

S. L. Buchwald et coll. ont poussé leurs études plus loin en utilisant d'autres ligands biphényle phosphines (Tableau 2, entrée C).<sup>64</sup> L'utilisation du ligand biphényle phosphine encombré et riche en électrons 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphényle (Figure 64), a permis de coupler des bromures ou chlorures d'aryle ou triflate appauvris en électrons en position *para*

<sup>62</sup> Mann, G. ; Incarvito, C. ; Rheingold, A. ; Hartwig, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224-3225.

<sup>63</sup> Palucki, M. ; Wolfe, J. ; Buchwald, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3395-3396.

<sup>64</sup> Aranyos, A. ; Old, D. ; Kiyomori, A. ; Wolfe, J. ; Sadhigi, J. ; Buchwald, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369-4378.

ou *mé*ta (fonction cétone, ester, amide ou nitro) avec des phénols neutres ou enrichis en électrons en position *para*, *mé*ta, *ortho* (groupement alkyl ou méthoxy). De très bons rendements compris entre 84 à 96 % ont été obtenus avec les groupements électro-attracteurs positionnés en *para* (fonction cétone, ester, amide ou nitro). La présence du groupement électro-attracteur en *para* permettrait une délocalisation de la charge négative qui génère la construction d'un état de transition favorable à l'élimination réductrice à partir d'un complexe intermédiaire  $L_2Pd(OAr)Ar'$ . Un bon rendement de 84 % a aussi été obtenu avec un groupement cétone en position *mé*ta. Pour des substituants électro-attracteurs positionnés en *ortho* (groupement cétone et nitro) sur l'halogénure d'aryle, de très faibles rendements ont été observés. Aucune explication n'a pu être proposée pour expliquer ce résultat. La réaction est chimiosélective, lorsqu'un atome de brome et un atome de chlore sont présents, seule la liaison C–Br réagit.

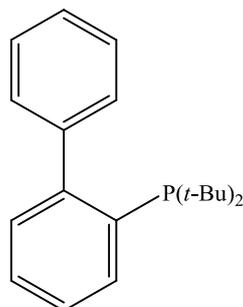


Figure 64 : 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphényle

M. Beller et coll. se sont aussi intéressés à ce type de couplage en utilisant des ligands phosphines inspirés des phosphines biphenyle de S. L. Buchwald mais comportant un hétérocycle azoté (type 2-phosphino-*N*-aryl-pyrrole et -indole, Figure 65).<sup>65</sup> Le groupe de Beller a aussi testé le 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphényle. De bons rendements de 76 à 96 % ont été obtenus pour les chlorures d'aryle substitués en position *para* ou en *mé*ta (Tableau 2, entrée D). Aucun résultat ne concernait dans ce cas des groupements électro-attracteurs positionnés en *ortho*. Les résultats se sont révélés meilleurs à l'utilisation du ligand incorporant l'hétérocycle azoté avec des quantités de palladium minimisées à 0,1 mol%, contre 2 mol% pour le 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphényle). Le système fourni donc des nombres de rotation (TONs) de 840 à 960, largement le plus élevés dans ce domaine.

<sup>65</sup> Harkal, S. ; Kumar, K. ; Michalik, D. ; Zapf, A. ; Jackstell, R. ; Rataboul, F. ; Riermeier, T. ; Monsees, A. ; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3237-3240.

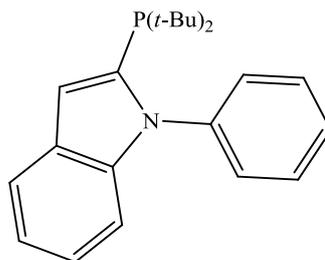


Figure 65 : ligand 2-(di-*tert*-butylphosphino)-1-phényl-1*H*-indole utilisé par Beller et coll.

Au cours de l'investigation de l'étendue des substrats appropriés pour cette réaction, Burgos et Buchwald ont ensuite montré les performances du ligand biphenyle phosphine modifié 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*propylbiphényle di-*t*BuXphos (Figure 66).<sup>66</sup> Différents groupements électro-attracteurs ont été testés comme le groupement nitro, aldéhyde, ester, trifluorométhyl et carbétoxy. Ce ligand permet de bons rendements, compris entre 74 et 96 %, y compris pour les bromures d'aryle substitués par des groupements électro-attracteurs en *ortho* (Tableau 2, entrée E).

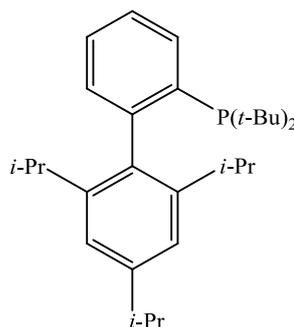


Figure 66 : ligand 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propylbiphényle di-*t*-BuXphos

Des éthers de diaryle fonctionnalisés peuvent aussi être obtenus à partir du couplage de bromures ou de chlorures d'aryle avec un phénol à l'aide du ligand modifié *N*-(2,6-diisopropylphényl)-2-di-1-adamantylphosphino-imidazole (Figure 67, Tableau 2, entrée F).<sup>67</sup> Dans ce cadre, Huang et Beller se sont aussi intéressés aux ligands phosphinoimidazoles *N*-arylés pour leurs excellentes performances dans la réaction d'hydroxylation catalysée au

<sup>66</sup> Burgos, C. ; Barder, T. ; Huang, X. ; Buchwald, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321-4326.

<sup>67</sup> Hu, T. ; Schulz, T. ; Torborg, C. ; Chen, X. ; Wang, J. ; Beller, M. ; Huang, J. *Chem. Commun.* **2009**, *47*, 7330-7332.

palladium, qui permet un accès simplifié et élargi aux dérivés phénoliques précurseurs des éthers.<sup>68</sup> Des rendements modérés à excellents sont rapportés, compris entre 62 et 99 %.

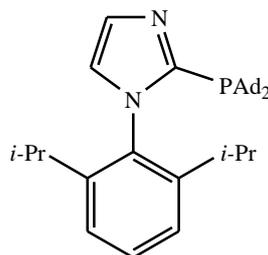


Figure 67 : ligand *N*-(2,6-diisopropylphényl)-2-di-1-adamantylphosphino-imidazole

Très récemment, une étude de Buchwald et coll. a mis en avant un nouveau ligand biaryle phosphine permettant le couplage de bromures ou chlorures d'aryle déficients en électrons avec les phénols à température ambiante (Figure 68, Tableau 2, entrée G).<sup>69</sup> Les halogénures d'aryle fonctionnalisés portent des groupements cyano, carboxy ou trifluorométhyl. La principale différence avec les études précédemment décrites est l'utilisation de dimère de chlorure de palladium cinnamyle  $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$  comme source de palladium. Le dimère de chlorure de palladium cinnamyle  $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$  a été choisi comme source de palladium car il permet de générer les espèces actives Pd(0) à plus faible température que les autres sources de palladium habituellement utilisées. Des rendements très satisfaisants, compris entre 69 et 93 %, ont été obtenus à l'aide de 1 à 2 mol% de catalyseur en présence de phosphate de potassium  $\text{K}_3\text{PO}_4$  comme base dans un mélange toluène/diméthoxyéthane (DME). Lorsque les groupements électro-attracteurs sont en position *ortho* sur l'halogénure d'aryle, les rendements sont les plus faibles (69 et 71 %)

<sup>68</sup> a) Schulz, T. ; Torborg, C. ; Schaffner, B. ; Huang, J. ; Zapf, A. ; Kadyrov, R. ; Börner, A. ; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 918-921. b) Sergeev, A. G. ; Schulz, T. ; Torborg, C. ; Spannenberg, A. ; Neumann, H. ; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7595-7599.

<sup>69</sup> Salvi, L. ; Davis, N. R. ; Ali, S. Z. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 170-173.

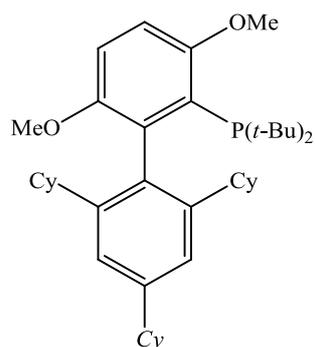
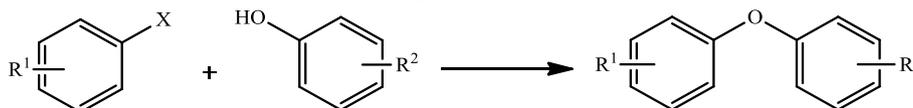


Figure 68 : ligand di-*tert*-butyl(2',4',6'-tricyclohexyl-3,6-diméthoxy-[1,1'-biphényl]-2-yl)phosphine

Des lignes directrices intéressantes peuvent être tirées de l'analyse bibliographique précédente (Tableau 2). Certains paramètres restent toujours identiques comme le nombre d'équivalents de phénol ou phénolate (1,2 eq.), le solvant (ici le toluène) et l'utilisation d'hydrure de sodium NaH ou de phosphate de potassium  $K_3PO_4$  comme base. La principale différence est le choix du ligand toujours de la famille des phosphines tertiaires monodentes ou bidentes. Sachant que les atomes de phosphore présents sur le ligand portent le plus souvent des groupements électro-donneurs. Deux sources principales de palladium ont été retenues le diacétate de palladium  $Pd(OAc)_2$  et le tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)  $Pd_2(dba)_3$ .

Tableau 2 : synthèse d'éthers de diaryle à partir d'halogénures d'aryle déficients en électrons



X = Br, Cl

R<sup>1</sup> = 4-CN, 4-CHO, 4-CF<sub>3</sub>, 4-C(O)Ph, 4-C(O)Me, 4-CO<sub>2</sub>Me, 4-C(O)NEt<sub>2</sub>, 3-C(O)Me, 3-CF<sub>3</sub>, 3-CO<sub>2</sub>Me, 2-CN, 2-CO<sub>2</sub>Me, 2-CHO, 2-CF<sub>3</sub>R<sup>2</sup> = 4-CN, 4-CO<sub>2</sub>Me, 4-OMe, 4-Me, 4-*t*-Bu, 4-Cl, 3-Me, 3-*i*-Pr, 2-Me, 2-*i*-Pr

Entrée	Conditions opératoires	Rendement (%)
A <sup>61</sup>	1 eq. halogénure d'aryle, 1,2 eq. phénolate, 5-10 mol% Pd(dba) <sub>2</sub> , 6-11 mol% DPPF, toluène/THF 9/1, 100-120 °C, 6-30 h.	51-92
B <sup>62</sup>	1 eq. halogénure d'aryle, 1,2 eq. phénolate, 2-5 mol% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /FcP( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> , toluène, 110 °C, 12 h.	63
C <sup>64</sup>	1 eq. halogénure d'aryle, 1,2 eq. phénol, 1,4 eq. NaH ou 2 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 2 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 3 mol% 2-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphényle, toluène, 100 °C, 14-24 h.	76-96
D <sup>65</sup>	1 eq. halogénure d'aryle, 1,2 eq. phénol, 2 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 0,1 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 1 mol% 2-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphényle, toluène, 120 °C, 20 h.	76-96
E <sup>66</sup>	1 eq. bromure d'aryle, 1,2 eq. phénol, 2 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 1-3 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 3 mol% di- <i>t</i> BuXphos, toluène, 120 °C, 20 h.	74-96
F <sup>67</sup>	1 eq. halogénure d'aryle, 1,2 eq. phénol, 2 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 2 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 6 mol% <i>N</i> -(2,6-diisopropylphényl)-2-di-1-adamantylphosphino-imidazole, toluène, 100 °C, 10 h.	62-99
G <sup>69</sup>	1 eq. bromure d'aryle, 1,5 eq. phénol, 1,5 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 1-2 mol% [PdCl(π-cynnamyl)] <sub>2</sub> , 1,5-3 mol% Ligand, toluène/DME (2/1), 20 °C, 16 h.	69-93

### III.2.b. Réactions entre des halogénures d'aryle riches en électrons et des phénols ou phénolates

Mann et Hartwig ont été les premiers à réussir le couplage entre un halogénure d'aryle enrichi en électrons (groupement méthyl ou méthoxy) et un phénolate (Tableau 3, entrée A).<sup>62</sup> Le ferrocényldi-*tert*-butylphosphine FcP(*t*-Bu)<sub>2</sub> est le ligand conduisant aux meilleures performances (Figure 62). Les résultats sont globalement satisfaisants pour les bromures et les

chlorures d'aryle avec des rendements compris entre 63 et 85 %. Les halogénures d'aryle substitués en *ortho* réagissent les plus rapidement. Ceci semblerait illogique à cause de l'encombrement stérique généré par les substituants en position *ortho*. La gêne stérique occasionnée devrait ralentir la réaction de couplage. La réaction d'élimination réductrice est probablement l'étape limitante du cycle catalytique est accélérée lors de la présence de groupements encombrants.

Buchwald et coll. ont développé une méthode de couplage à partir des phénols et d'halogénures d'aryle enrichis en électrons (groupement méthyl, *tertio*-butyl, *n*-butyl ou méthoxy, Tableau 3, entrée B).<sup>64</sup> Dans ce cas, trois ligands ont dû être utilisés en fonction des substrats de départ (Figure 69) montrant la difficulté à générer un système Pd/ligand « universel ». Les trois ligands utilisés sont des monophosphines dont l'atome de phosphore porte des groupements électro-donneurs. Les rendements compris entre 61 et 95 % ont été rapportés.

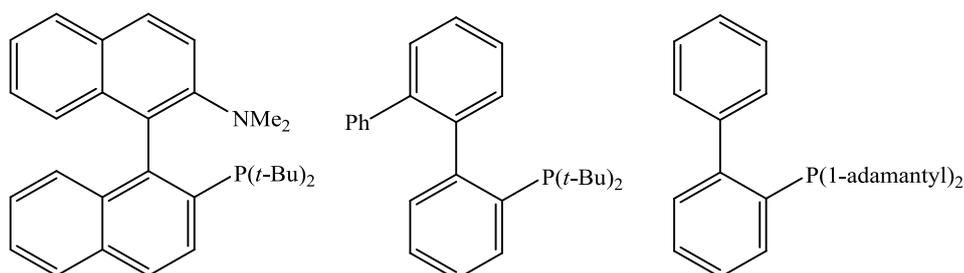


Figure 69 : ligands biphényles phosphines utilisés par Buchwald et coll.

Buchwald et coll. ont ensuite développé un système catalytique plus performant en terme de rendement en utilisant des ligands biphényles monophosphines encombrés dont l'atome de phosphore porte des groupements électro-donneurs (groupement méthyl, *tertio*-butyl, *n*-butyl, méthoxy ou amino, Figure 70, Tableau 3, entrée C).<sup>66</sup> Pour cette étude, des rendements compris entre 74 et 96 % ont été rapportés.

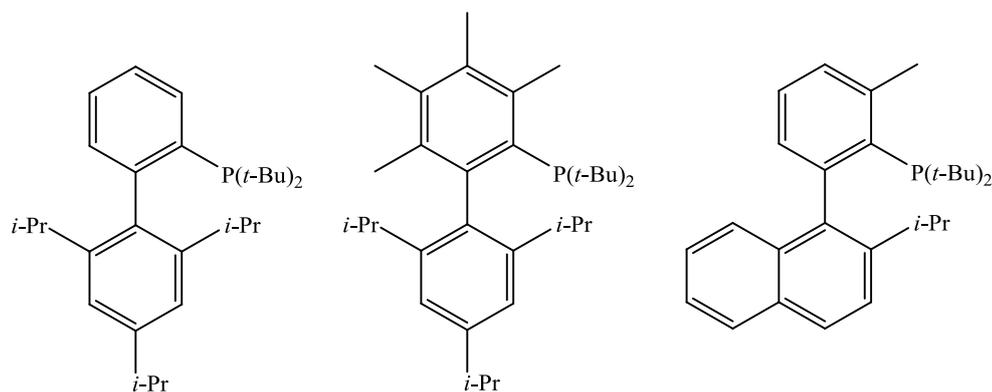


Figure 70 : ligands biphényles phosphines plus performants utilisés par Buchwald et coll.

Beller et coll. ont aussi développé un système catalytique permettant le couplage d'un chlorure d'aryle enrichi en électrons (groupement méthyle ou méthoxy) et d'un phénol (Tableau 3, entrée D).<sup>65</sup> Deux ligands encombrés riches en électrons permettent le couplage de chlorures d'aryle enrichis en électrons avec des phénols. La particularité des deux ligands utilisés est la présence d'un hétérocycle aromatique azoté à cinq chaînons (Figure 71). Avec les chlorures d'aryle riches en électrons (groupements méthyle ou méthoxy en position *ortho*, *mé*ta ou *para*), la concentration en catalyseur doit être plus élevée que pour les chlorures d'aryle déficients en électrons (groupements cétone ou nitro). Les rendements sont satisfaisants (68-93 %) avec des nombres de rotation TON compris entre 34 et 186.

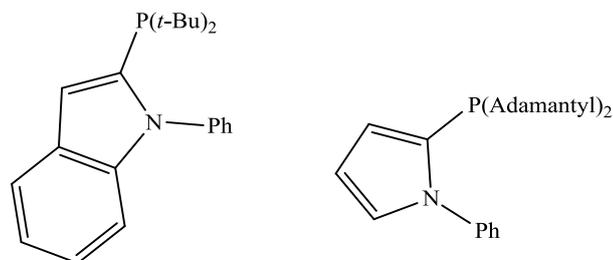


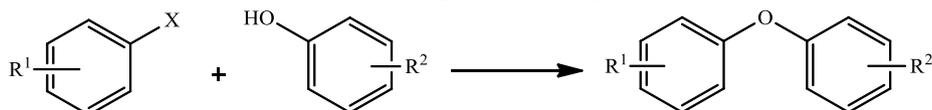
Figure 71 : ligands utilisés par Beller et coll. pour le couplage de chlorures d'aryle enrichis en électrons avec des phénols

Le ligand *N*-(2,6-diisopropylphényl)-2-di-1-adamantylphosphino-imidazole (Figure 67) a aussi été utilisé pour le couplage de quelques bromures ou chlorures enrichis en électrons (1-bromo ou 1-chlorobenzène et 1-bromo ou 1-chloronaphtalène, Tableau 3, entrée E).<sup>67</sup> Les résultats obtenus sont modérés avec des rendements compris entre 40 et 60 %.

Buchwald et coll. ont aussi étudié ce couplage avec le ligand di-*tert*-butyl(2',4',6'-tricyclohexyl-3,6-diméthoxy-[1,1'-biphényl]-2-yl)phosphine (Figure 68, Tableau 3, entrée F).<sup>69</sup> Des rendements satisfaisants compris entre 68 et 93 % ont été obtenus pour les éthers de diaryle issus des bromures ou chlorures d'aryle enrichis en électrons substitués par des groupements méthyl, méthoxy ou amino.

A travers toutes ces études, certains paramètres sont toujours identiques (Tableau 3). La différence se situe sur le choix du ligand. Il est à noter que tous les ligands utilisés possèdent des atomes de phosphore portant des groupements électro-donneurs. Dans chaque étude, plusieurs sources de palladium, plusieurs bases et différents solvants ont été testés. Ces études confirment que le bis(dibenzylidèneacétone)palladium Pd(dba)<sub>2</sub>, et le diacétate de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub> sont des sources utiles de palladium. Ensuite, le phosphate de potassium K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> est la meilleure base afin de déprotoner la fonction hydroxyde du phénol et le toluène est le solvant idéal pour la sélectivité de ce type de couplage.

Tableau 3 : synthèse d'éthers de biaryle à partir d'halogénures d'aryle riches en électrons



X = Br, Cl

R<sup>1</sup> = 4-MeO, 4-Me, 4-*t*-Bu, 4-*n*-Bu, 3-NMe<sub>2</sub>, 3-Me, 3-OMe, 2-MeR<sup>2</sup> = 4-CN, 4-CO<sub>2</sub>Me, 4-OMe, 4-Me, 4-*t*-Bu, 4-Cl, 3-Me, 3-*i*-Pr, 2-Me, 2-*i*-Pr

Entrée	Conditions opératoires	Rendement (%)
A <sup>62</sup>	1 eq. halogénure d'aryle, 1,2 eq. phénolate, 2-5 mol% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /FcP( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> , toluène, 80-110 °C, 9-24 h.	63-85
B <sup>64</sup>	1 eq. halogénure d'aryle, 1,2 eq. phénol, 1,4 eq. NaH ou 2 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 2-5 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 3 mol% ligand, toluène, 14-26 h, 100 °C.	61-95
C <sup>66</sup>	1 eq. halogénure d'aryle, 1,2 eq. phénol, 2 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 1-5 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 3 mol% ligand, toluène, 5-24 h, 100 °C.	74-96
D <sup>65</sup>	1 eq. halogénure d'aryle, 1,2 eq. phénol, 2 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 2-5 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 3 mol% ligand, toluène, 14-26 h, 100 °C.	68-93
E <sup>67</sup>	1 eq. halogénure d'aryle, 1,2 eq. phénol, 2 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 2 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 6 mol% <i>N</i> -(2,6-diisopropylphényl)-2-di-1-adamantylphosphino-imidazole, toluène, 100 °C, 10 h.	40-60
F <sup>69</sup>	1 eq. bromure d'aryle, 1,5 eq. phénol, 1,5 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 1-2 mol% [PdCl(π-cinnamyl)] <sub>2</sub> , 1,5-3 mol% Ligand, toluène/DME (2/1), 120 °C, 16 h.	78-87

#### IV. Cas des éthers d'aryle hétéroaromatiques

Peu de travaux de recherche se sont focalisés sur le couplage de substrats hétéroaromatiques aussi précisément et complètement que les travaux présentés dans la section précédente sur les éthers aromatiques. Pourtant des molécules contenant le fragment 3-(aryloxy)pyridine ont un intérêt reconnu dans le domaine de la chimie médicinale. Les méthodes pour synthétiser ce fragment sont majoritairement cantonnées aux réactions de

couplage à l'aide du cuivre qui requièrent de hautes températures, le rendement obtenu est souvent faible et la tolérance de groupements fonctionnels est très limitée.<sup>70</sup>

Peu d'exemples dans la littérature permettent d'obtenir les éthers d'aryle et d'hétéroaryle. Les éthers d'hétéroaryle peuvent être obtenus à partir de chloropyridines et de chloroquinoléines pauvres en électrons en catalyse par transfert de phase (Figure 72).<sup>71</sup>

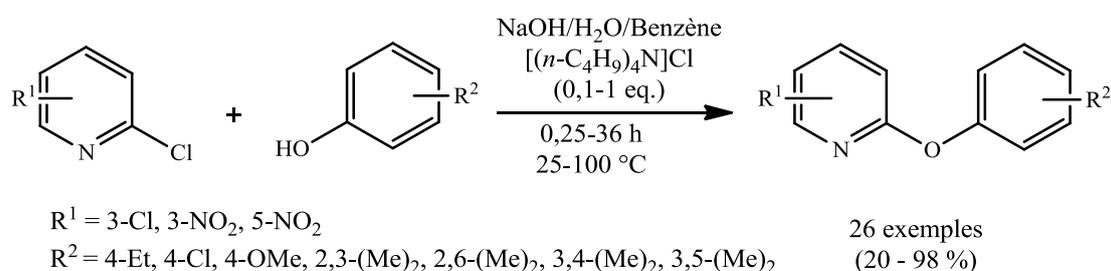


Figure 72 : préparation d'éthers d'aryle et d'hétéroaryle par catalyse par transfert de phase

#### IV.1. Couplage au cuivre

Quelques méthodes ont été mises au point afin de synthétiser des éthers d'aryle et hétéroaryle à partir de phénols et d'halogénures d'hétéroaryle en présence de cuivre.

Ding et coll. ont mis au point un système catalytique au cuivre permettant le couplage de phénols avec des iodures ou bromures d'hétéroaryle.<sup>72</sup> Afin d'obtenir des rendements très satisfaisants compris entre 72 et 98 %, la réaction s'effectue en présence de 10 mol% de bromure de cuivre et de 20 mol% (2-pyridinyl)acétone comme auxiliaire catalytique (Figure 73). A noter que des réactions de couplage avec un hétéroaromatique possédant l'halogène en position 3 ou même le 2-bromobenzothiazole sont possibles.

<sup>70</sup> a) Kawasuji, T. ; Yoshinaga, T. ; Sato, A. ; Yodo, M. ; Fujiwara, T. ; Kiyama, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8430-8445. b) Butler, D. E. ; Poschel, B. P. H. ; Marriott, J. G. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 346-350.

<sup>71</sup> Alsaidi, H. ; Gallo, R. ; Metzger, J. *Synthesis* **1980**, 921-924.

<sup>72</sup> Zhang, Q. ; Wang, D. ; Wang, X. ; Ding, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7187-7190.

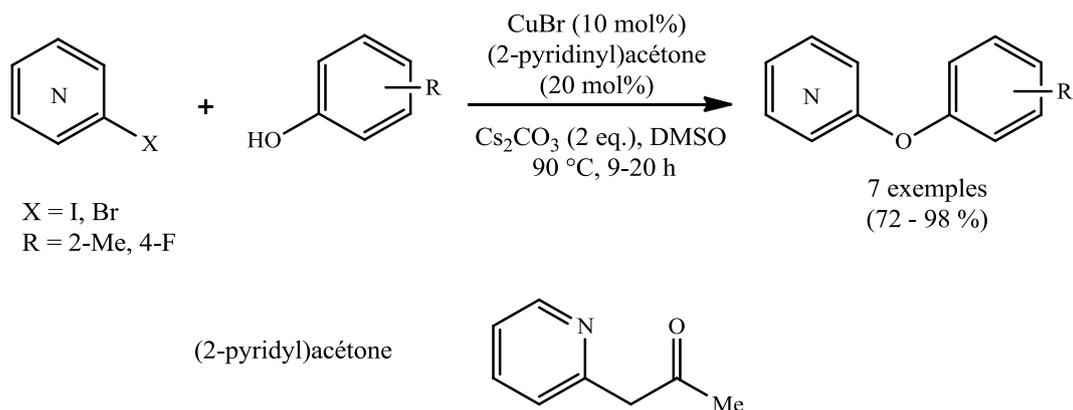


Figure 73 : préparation d'éthers d'aryle et hétéroaryle à l'aide CuBr/(2-pyridyl)acétone

Maiti et Buchwald ont aussi étudié l'arylation des phénols avec des halogénures d'hétéroaryle à l'aide d'iodure de cuivre et d'acide picolinique comme ligand (Figure 74).<sup>73</sup> Des résultats satisfaisants à excellents compris entre 74 et 92 % ont été rapportés. Divers hétérocycles ont été étudiés comme le benzothiophène, le thiophène, la pyrimidine, la pyridine et la quinoléine. Cependant, le 4-bromoisoxazole et le 4-bromo-1,3,5-triméthylpyrazole ne mènent pas aux composés recherchés.

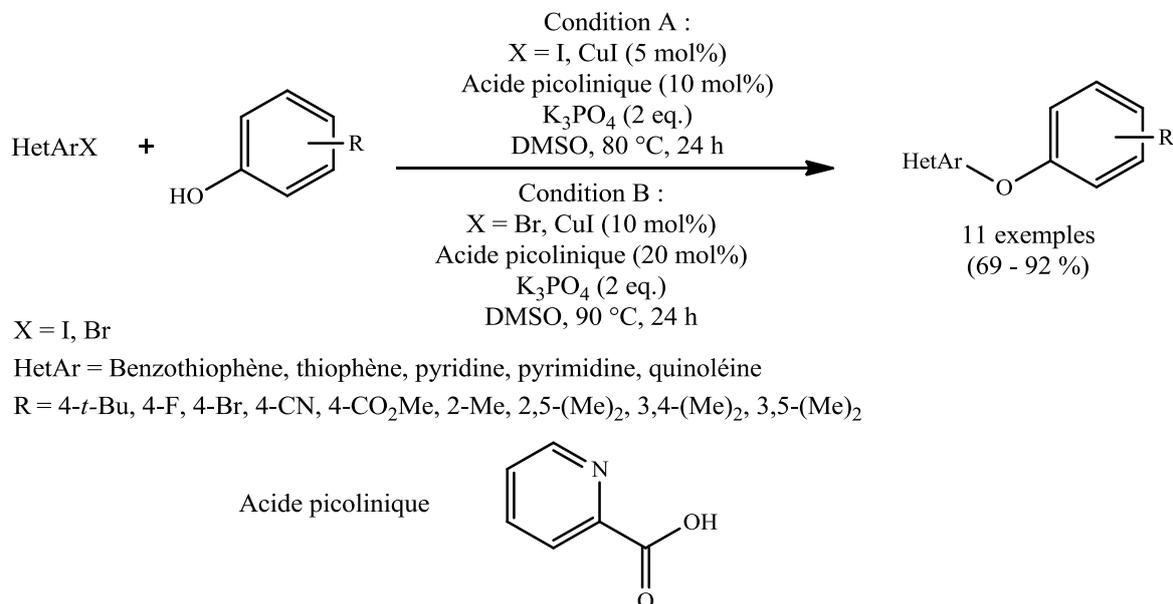


Figure 74 : arylation des phénols avec des halogénures d'hétéroaromatique

<sup>73</sup> Maiti, D. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1791-1794.

Maiti et Buchawald se sont aussi intéressés à l'arylation d'hydroxyhétéroaromatique avec des halogénures d'aryles (Figure 75) en utilisant le même système catalytique que précédemment.<sup>73</sup> D'excellents rendements ont été obtenus (78 à 96 %).

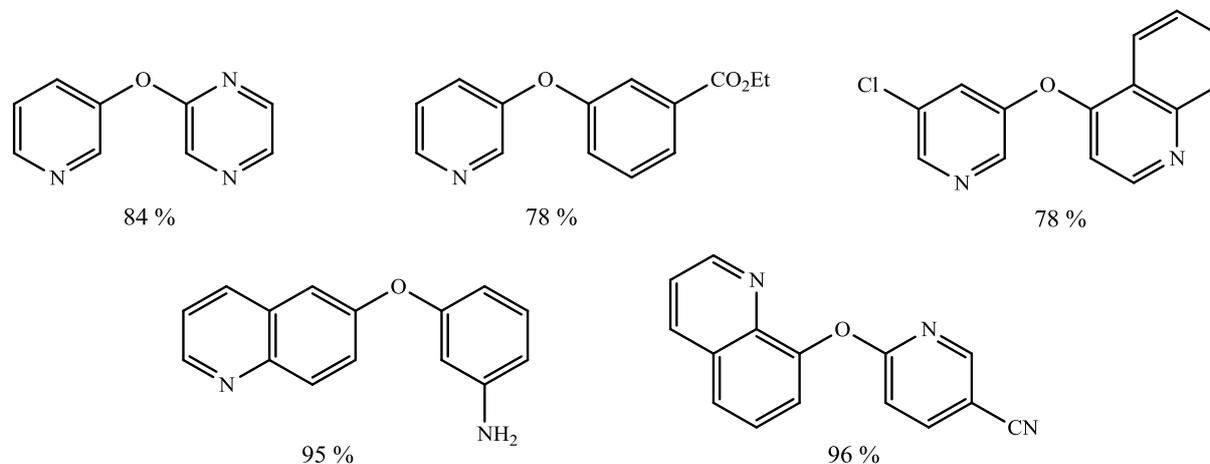


Figure 75 : arylation d'hydroxypyridines avec des halogénures d'aryle

Récemment, Chua et coll. ont mis au point un système catalytique permettant la *O*-arylation de phénols avec des iodures d'hétéroaryle (Figure 76).<sup>74</sup> Des résultats modérés à très satisfaisants (42-95 %) ont été obtenus en présence d'iodure de cuivre (1 mol%) et 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione TMHD (10 mol%). Le *m*-crésol et le phénol sont d'excellents nucléophiles pour la réaction de couplage avec différentes iodopyridines. La présence d'un groupement électro-attracteur (chlore) sur le phénol mène à des rendements modérés pour la 3-iodopyridine (53 %) et la 4-iodopyridine (42 %).

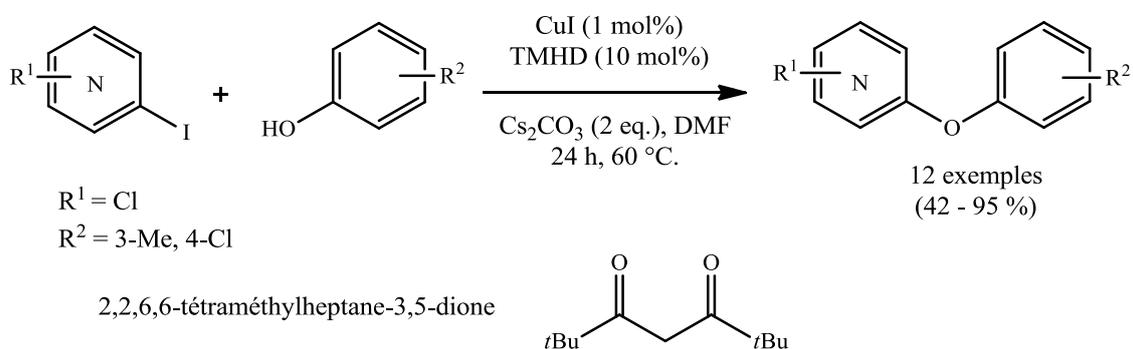


Figure 76 : *O*-arylation de phénols avec des iodures d'hétéroaryle

<sup>74</sup> Yong, F.-F. ; Teo, Y.-C. ; Yan, Y.-K. ; Chua, G.-L. *Synlett* **2012**, 23, 101-106.

Un système catalytique permettant la réaction de couplage entre des phénols et des chlorohétéroaromatiques en utilisant les micro-ondes a été mis au point par Kim et coll.<sup>75</sup> La réaction de couplage s'effectue en présence de cuivre en poudre (10 mol%) et de carbonate de césium Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le *N,N*-diméthylformamide DMF à 100 °C pendant 15 minutes. Des résultats modérés à excellents (49 à 97 %) ont été obtenus avec divers hétéroaromatiques (4-chloroquinoléine, 2-chloropyrimidine, 2-chlorobenzothiazole, 4-chloropyridine et 2-chloropyridine). La 3-chloropyridine mène à l'éther d'hétéroaryle recherché avec un rendement très faible (4 %). On constate qu'aucun système catalytique au cuivre n'a été mis au point afin de réaliser l'arylation de phénols avec des chlorures d'hétéroaryle.

Les meilleures méthodes de couplage C–O pour la formation d'éthers d'aryle et d'hétéroaryles emploient soit des substrats iodures soit des substrats bromures en présence de 5 à 15 mol% de cuivre généralement avec un additif stabilisant en quantité de l'ordre de 20 à 40 mol%. Ceci constitue le point faible de ces systèmes en termes d'économie et de purification des produits de couplage.

## IV.2. Couplage au palladium

Beller et coll. ont effectué deux tests avec des hétérocycles aromatiques azotés à six chaînons et le 2-méthylphénol (Figure 77).<sup>65</sup> De bons rendements sont obtenus compris entre 82 et 84 % (Tableau 4, entrée A).

---

<sup>75</sup> D'Angelo, N. D. ; Peterson, J. J. ; Booker, S. K. ; Fellows, I. ; Dominguez, C. ; Hungate, R. ; Reider, P. J. ; Kim, T.-S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5045-5048.

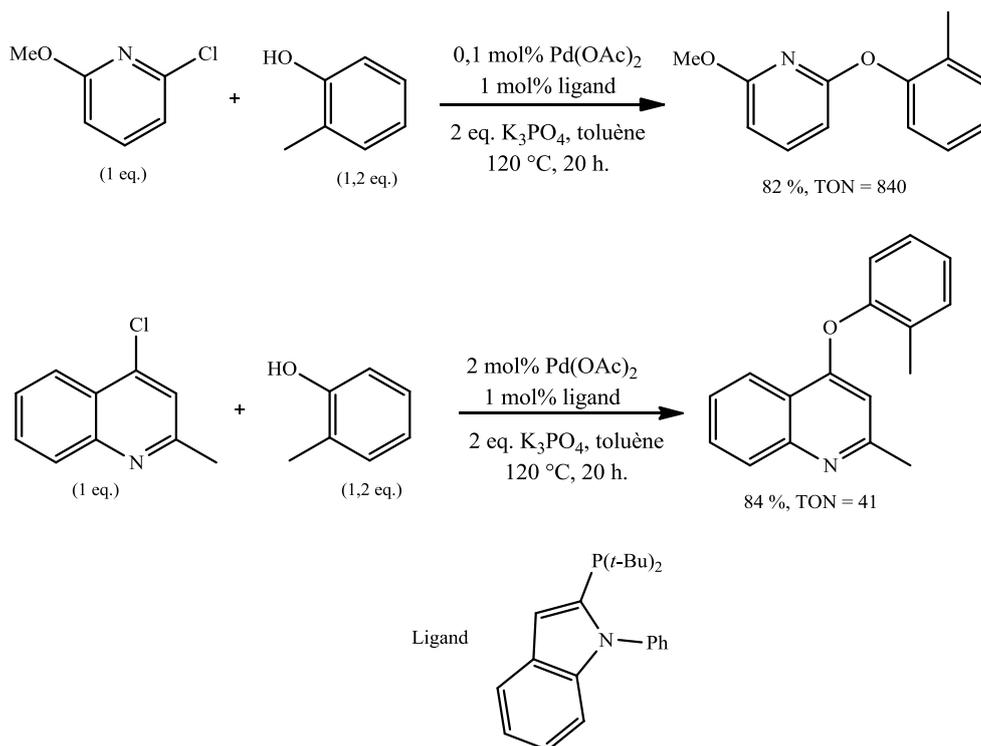


Figure 77 : couplage de chlorures d'hétéroaryle selon Beller

Buchwald et coll. ont aussi effectué quelques exemples de couplage de bromures ou chlorures d'hétéroaryle avec des phénols (Figure 78, Tableau 4, entrée B).<sup>66</sup> Pour ce couplage, des ligands biphényles phosphines encombrés et enrichis en électrons sont utilisés (Figure 70). Les rendements obtenus sont très bons, s'échelonnant de 75 à 91 %. Seuls le phénol et des phénols substitués en *ortho* par un groupement électro-donneur ont été testés. Différents chlorures ou bromures d'hétérocycle azoté ont été utilisés (pyridine, pyrazine, quinoléine, benzooxazole).

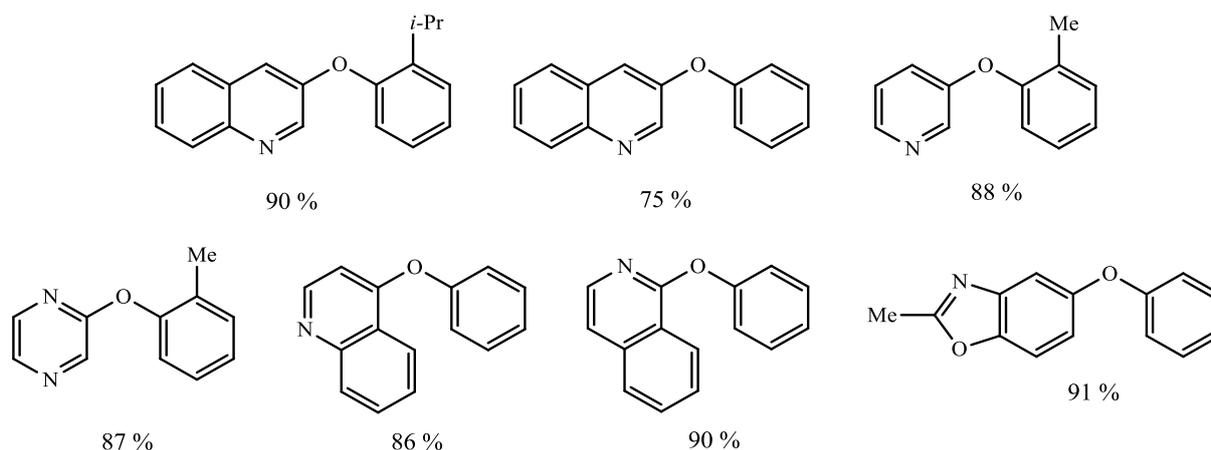


Figure 78 : exemples de couplage d'hétéroaromatiques

A l'aide de leur ligand di-*tert*-butyl(2',4',6'-tricyclohexyl-3,6-diméthoxy-[1,1'-biphényl]-2-yl)phosphine (Figure 68), Buchwald et coll. ont réalisé le couplage carbone-oxygène à partir de substrats hétéroaromatiques : soit une hydroxypyridine soit une bromopyridine (Tableau 4, entrée C).<sup>69</sup> Ils se sont principalement intéressés à la 3-hydroxypyridine. La 3-hydroxypyridine est un substrat déficient en électrons et possède un hétéroatome capable de se coordonner au centre palladium (II). Les rendements obtenus sont compris entre 69 et 90 %.

Tableau 4 : conditions opératoires pour obtenir des éthers d'hétéroaryle à partir d'halogénures d'hétéroaryle

Entrée	Conditions opératoires	Rendement (%)
A <sup>65</sup>	1 eq. chlorure d'aryle, 1,2 eq. phénol, 2 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 0,1-2 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 1 mol% 2-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)-1-phényl-1 <i>H</i> -indole, toluène, 120 °C, 20 h.	82-84
B <sup>66</sup>	1 eq. chlorure d'aryle, 1,2 eq. phénol, 2 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 2 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 3 mol% ligand, toluène, 100 °C, 24 h.	75-91
C <sup>69</sup>	1 eq. bromure d'aryle, 1,5 eq. phénol, 1,5 eq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 0,5 mol% [PdCl(π-cinnamyl)] <sub>2</sub> , 1,5 mol% ligand, Toluène/DME (2/1), 80 °C, 16 h.	69-90

D'après cette étude bibliographique, nous avons pu constater que divers hétéroaromatiques tels que le furane, le thiol, le thiazole ou bien l'oxazole, ainsi que leurs dérivés fonctionnalisés enrichis ou appauvris en électrons n'ont pas été couplés aux phénols à l'aide du palladium. Par ailleurs les systèmes utilisés emploient des ligands riches en électrons, en quantité au-delà de 1 mol% généralement. Ceci ouvre la voie d'un nouveau champ d'investigation assez large dans un domaine très dépendant des ligands.

## V. Mécanisme catalytique de formation d'éthers d'aryle au palladium.

Le mécanisme catalytique généralement admis pour la formation d'éthers de diaryle par voie pallado-catalysée est semblable à celui établi pour la formation de la liaison carbone-azote d'arylation d'amine au palladium par Buchwald et Hartwig (Figure 79). En réalité peu d'études ont été rapportées afin de comprendre spécifiquement le cycle catalytique lors de la formation d'éther de diaryle pallado-catalysée.

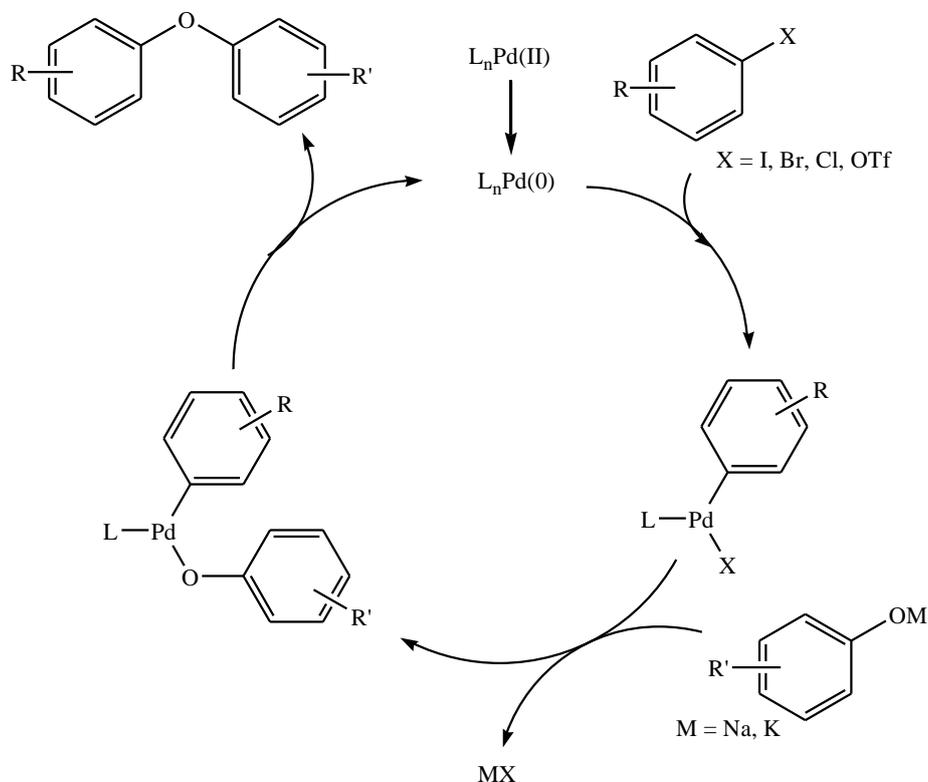


Figure 79 : mécanisme général proposé pour la formation d'éthers de biaryle

D'après les travaux du groupe de Buchwald, utilisant des ligands biphényles monophosphines, le mécanisme est composé de trois étapes distinctes, en premier lieu l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur  $L_nPd(0)$ , suivie de la formation du complexe palladium-aryloxyde à partir du complexe palladium-halogénure en passant par une transmétallation du phénolate métallique et enfin l'élimination réductrice de l'éther de biaryle avec une régénération de l'espèce  $L_nPd(0)$  active.

L'efficacité de la réaction semble dépendre de trois facteurs stériques qui sont les substituants portés par le centre phosphore, les substituants en *ortho* sur l'halogénure d'aryle et les substituants sur le phénol.

Dans la suite nous précisons les informations mécanistiques rapportées concernant les étapes élémentaires évoquées au-dessus.

### V.1. Addition oxydante (AO)

L'addition oxydante correspond à l'addition d'une molécule  $R-X$  sur l'atome de palladium zérovalent avec coupure de la liaison covalente et formation de deux nouvelles liaisons au palladium (Figure 80). L'atome de palladium(0) est oxydé en palladium (II).

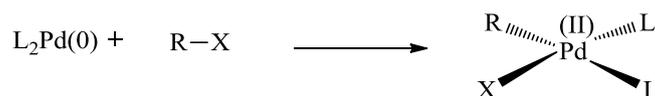


Figure 80 : addition oxydante (AO)

L'addition oxydante est facilitée par une forte densité électronique sur l'atome de palladium. Celui-ci peut transférer une partie de cette densité pour peupler les orbitales moléculaires anti-liantes de l'édifice  $R-X$  et aider à rompre cette liaison. Les ligands  $\sigma$ -donneurs comme les phosphines tertiaires trialkyles  $PR_3$  facilitent donc l'addition oxydante. Au contraire, les ligands  $\pi$ -accepteurs comme le monoxyde de carbone ont tendance à ralentir l'addition oxydante. Parmi les substrats subissant la réaction d'addition oxydante on compte les halogénures organiques ayant un carbone  $sp^2$ . La vitesse de l'addition oxydante diminue

en fonction de l'halogénure dans l'ordre suivant : C-I > C-Br > C-Cl >> C-F. Les fluorures d'aryles sont relativement inertes vis-à-vis de cette réaction.<sup>76</sup>

Diverses études théoriques et expérimentales ont permis de déterminer les effets stériques et électroniques de différents ligands monophosphines et biphosphines sur l'étape d'addition oxydante dans le cycle catalytique.<sup>77</sup> Les ligands stériquement encombrants ont la capacité de stabiliser les complexes du palladium à faible coordination. Les ligands électro-donneurs génèrent des complexes métalliques riches en électrons subissant des additions oxydantes plus rapides. Par exemple, les diphosphines ferrocéniques encombrées possèdent une activité importante, attribuée à leur capacité à subir une dissociation réversible à partir des complexes Pd(0) bis-chelates.

Dans les cas des ligands biaryles monophosphines électro-donneurs, Buchwald et coll. ont suggéré que le caractère encombrant et riche en électrons de ces ligands est important pour stabiliser l'intermédiaire *monocoordiné* Pd(0)L.<sup>77b,78</sup> Les substituants présents sur le ligand biaryle monophosphine permettraient d'augmenter l'activité du catalyseur et sa stabilité (Figure 81).

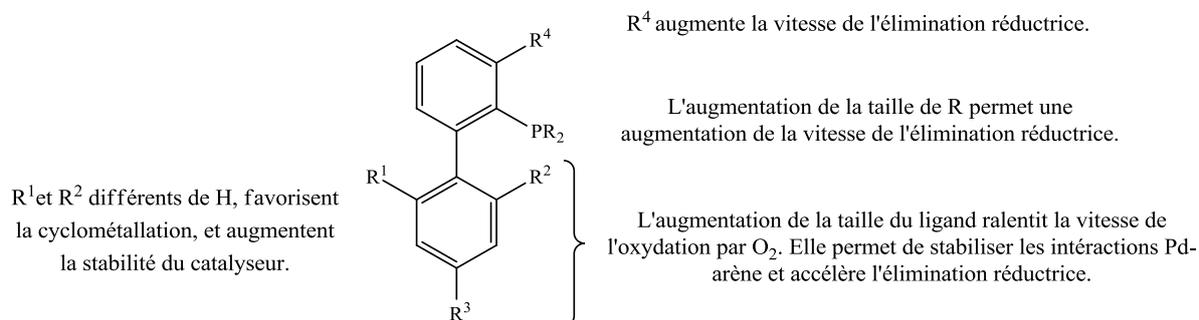


Figure 81 : caractéristiques structurales d'un ligand biarylmonophosphine

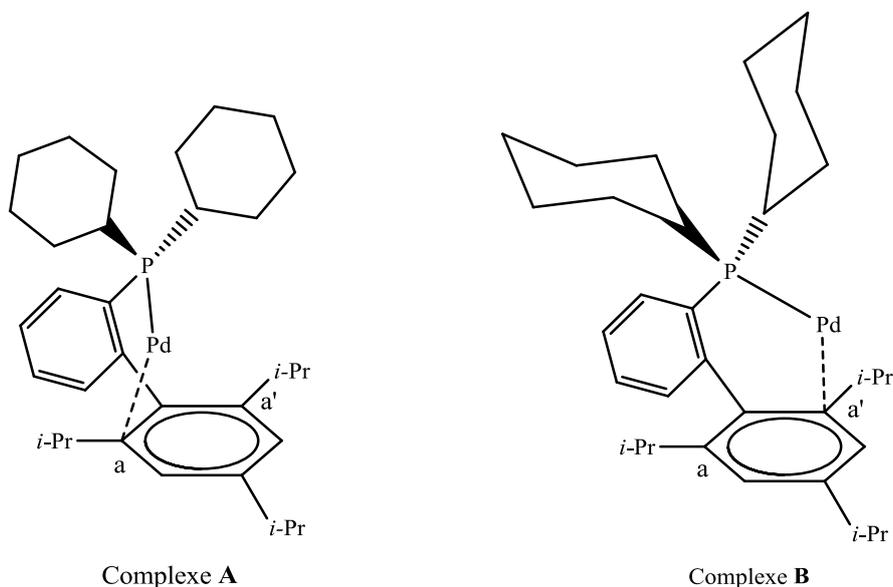
Par des calculs DFT et des études expérimentales, Buchwald et coll. ont déterminé les états de transition du complexe palladium/2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle avant et après l'addition oxydante du chlorobenzène. Avant l'addition oxydante, il existe deux configurations stabilisées du complexe palladium/ligand (Figure 82).

<sup>76</sup> Grushin, V. C. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1006-1014.

<sup>77</sup> a) Barrios-Landeros, F. ; Carrow, B. P. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8141-8154. b) Barder, T. E. ; Biscoe, M. R. ; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2007**, *26*, 2183-2192. c) Ariafard, A. ; Lin, Z. *Organometallics* **2006**, *25*, 4030-4033. d) Barrios-Landeros, F. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6944-6945.

<sup>78</sup> Galardon, E. ; Ramdeehul, S. ; Brown, J. M. ; Cowley, A. ; Hii, K. K. ; Jutand, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1760-1763.

Pour le complexe **A**, il y a une interaction courte entre l'atome de palladium et l'atome de carbone **a** *ortho* sur le cycle *tri*-substitué (2,28 Å). Pour le complexe **B**, il y a aussi une interaction clairement  $\eta^1$  entre l'atome de palladium et l'atome de carbone **a'** *ortho* sur le cycle *tri*-substitué (2,31 Å). Cependant d'après le calcul DFT-B3LYP 6-31G/6-31G(d)/LANL2DZ, le complexe **B** est stabilisé de 0,5 kJ/mol par rapport au le complexe **A**.



**Figure 82 : complexes Pd/2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle stables avant l'addition oxydante**

Après l'addition oxydante du chlorobenzène sur le complexe palladium/2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle, le complexe **C** stabilisé est obtenu avec l'atome de palladium directement au-dessus du cycle riche en électrons et *tri*-substitué. (Figure 83). La distance entre le palladium et le carbone *ipso* de l'aryle trisubstitué est de 2,88 Å.

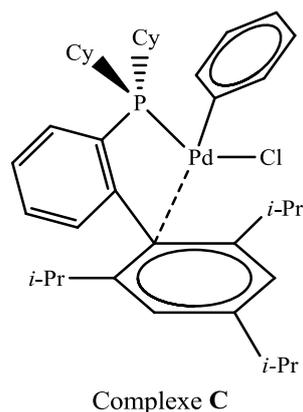


Figure 83 : complexe le plus stable après l'addition oxydante du chlorobenzène

D'après une étude cinétique et thermodynamique de l'addition oxydante, deux états de transition possibles ont été déterminés à partir du complexe **B**. L'interaction palladium-arène diminue juste avant la formation du complexe activé **C**, c'est-à-dire que la distance palladium-arène augmente en passant de 2,30 Å à soit 3,64 Å pour l'état de transition **A'** et 3,26 Å pour l'état de transition **B'**. En comparant les valeurs des énergies d'activation des états de transition de l'addition oxydante, les valeurs de l'enthalpie libre sont légèrement plus élevées, soit 14,8 kcal/mol pour l'état de transition **A'**, et 13,4 kcal/mol pour l'état de transition **B'**. Il semble donc que l'addition oxydante puisse être effectuée à température ambiante. Ceci a été confirmé par une étude en résonance magnétique nucléaire du phosphore  $^{31}\text{P}$ . Avec cette étude, l'étape d'addition oxydante ne semble pas être l'étape limitante dans les réactions de couplage C–O pour ce type de complexe palladium/biarylphosphine. L'interaction palladium-arène permet de stabiliser l'atome de palladium avant et après l'addition oxydante. De plus, l'atome de chlore doit être position *trans* par rapport à l'atome de phosphore afin de faciliter l'addition oxydante et afin que le complexe **C** soit stable.

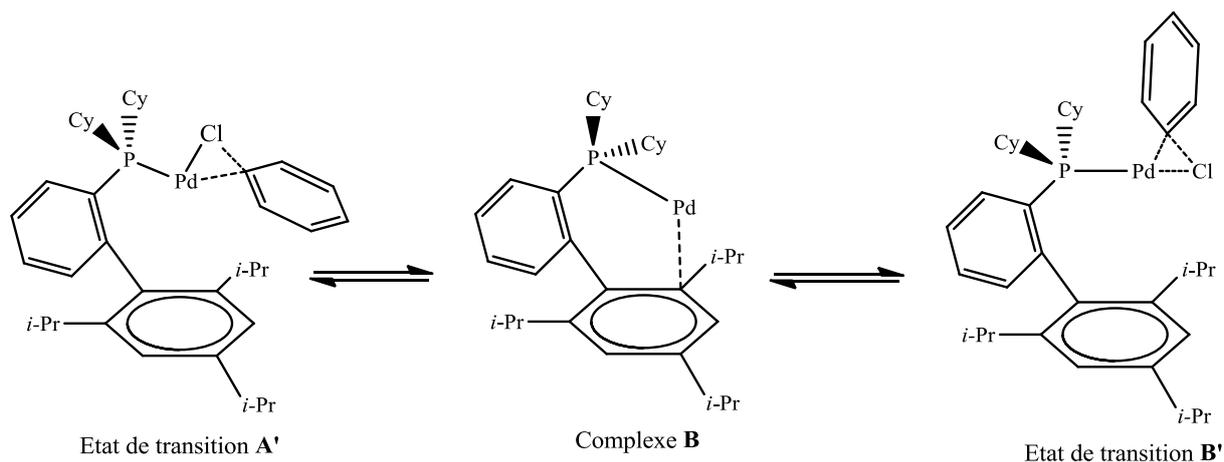
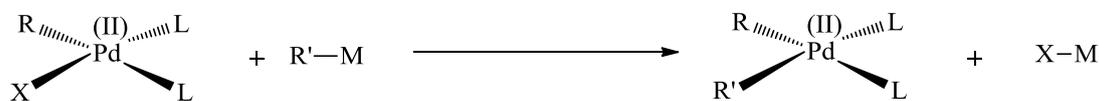


Figure 84 : structures des états de transition issus du complexe B menant au produit d'addition oxydante

## V.2. Transmétallation

Un composé organométallique R–M ou un hydruure H–M avec M tel que K, Na, Li, Mg, Zn, Al, Sn, Si ou Hg peut réagir avec le complexe du palladium formé lors de l'addition oxydante. Le groupement organique R ou l'hydruure H est transféré vers l'atome de palladium par substitution de l'atome X par le groupement R (Figure 85).

La transmétallation est facilitée par la présence d'une orbitale de valence vide disponible sur le métal. On considère largement que la transmétallation est rendue possible grâce à la différence d'électronégativité entre les deux métaux (ou le métal et un pseudo-métal comme le bore par exemple). Le métal M doit être plus électropositif que l'atome de palladium afin que la transmétallation se produise.



R' = alkyl, aryl, hydruure  
M = B, K, Na, Li, Mg, Zn, Al, Sn, Si, Hg  
X = halogène ou pseudo-halogène

Figure 85 : transmétallation

Dans le cas des réactions d'éthérification catalysées au palladium, la transmétallation n'a pas été étudiée en détail. La transmétallation est probablement considérée comme aisée car

des complexes de palladium d'alcoolate d'aryle ont été préparés à température ambiante et caractérisés par résonance magnétique nucléaire à basse température.<sup>79</sup>

### V.3. Elimination réductrice (ER)

L'élimination réductrice est une voie de décomposition unimoléculaire du complexe métallique menant à sa réduction. C'est l'inverse formel de l'addition oxydante. L'élimination réductrice se produit par la perte de deux groupements présents sur le palladium en configuration *cis* (Figure 86). La combinaison par la formation d'une liaison  $\sigma$  de ces deux groupements mène à un seul produit d'élimination. Lors de l'élimination réductrice, le nombre de coordination et l'état d'oxydation sont réduits de deux unités, pour, dans le cas de l'éthérisation qui nous concerne régénérer une espèce palladium(0). L'espèce palladium (0) peut ensuite être oxydée et effectuer un nouveau cycle de couplage C–O. L'élimination réductrice nécessite le positionnement des groupements R et R' en configuration *cis*. Si ces groupements sont en configuration *trans*, un réarrangement préalable est nécessaire.

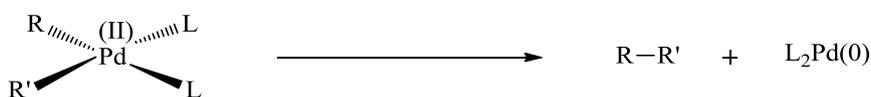


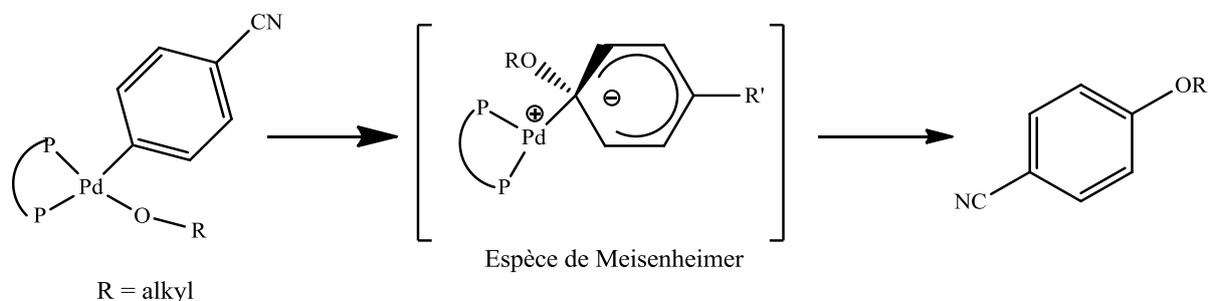
Figure 86 : élimination réductrice (ER)

Des études ont montré que la densité électronique autour de l'atome de palladium, ainsi que l'encombrement stérique généré par les divers groupements, influencent la vitesse de la réaction globale.<sup>79,80</sup> Plusieurs hypothèses ont été développées par Buchwald et coll. pour clarifier le mécanisme de l'élimination réductrice avec les ligands 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène, DPPF, et 2,2'-bis(diphényltolylo)-1,1'-binaphtyle, Tol-BINAP.<sup>79a</sup> Il semblerait que pour les aryales déficients en électrons, le mécanisme favorisé est celui d'un transfert du phénolate à partir du palladium vers le carbone *ipso* de l'aryale pour former un intermédiaire zwitterionique, nommé intermédiaire de Meisenheimer, qui sera

<sup>79</sup> a) Widenhofer, R. A. ; Zhong, H. A. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6787-6795. b) Widenhofer, R. A. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6504-6511.

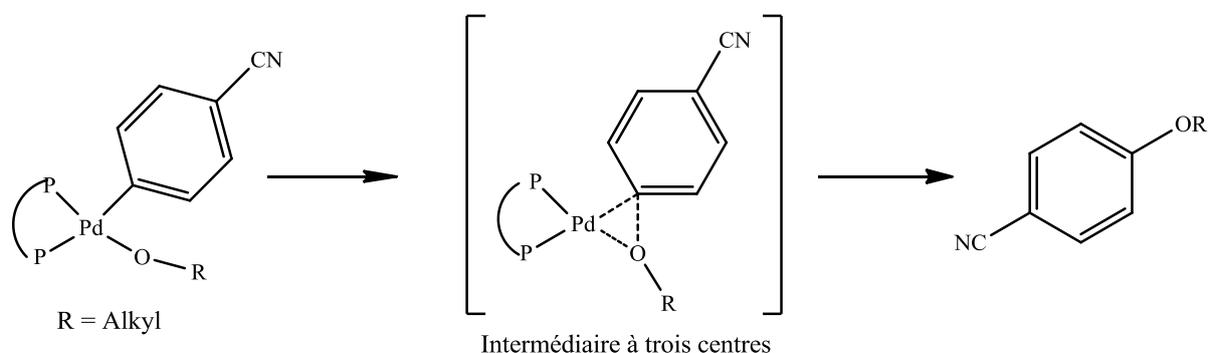
<sup>80</sup> Mann, G. ; Shelby, Q. ; Roy, A. H. ; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2003**, *22*, 2775-2789.

converti en un éther de diaryle par retour au complexe de palladium(0) (Figure 87). Les groupements électro-attracteurs favorisent une délocalisation de la charge négative stabilisante pour l'espèce de Meisenheimer.



**Figure 87 : mécanisme proposé pour l'ER des halogénures d'aryles déficitaires en électrons**

Pour les aryles neutres ou enrichis en électrons, le mécanisme favorisé est celui d'un passage par un état de transition neutre à trois centres (Figure 88).<sup>79</sup> Dans ce cas, un ligand encombrant est utile pour déstabiliser l'état du complexe  $[LnPd(OAr)Ar']$ , en forçant les groupes aryle et alcoolate liés au palladium à se rapprocher l'un de l'autre



**Figure 88 : mécanisme proposé de l'ER pour les halogénures neutres et enrichis en électrons**

Il semble que l'élimination réductrice pour former la liaison carbone-oxygène soit significativement plus lente que celle pour former la liaison carbone-azote dans des conditions réactionnelles comparables. Plusieurs facteurs contribuent à favoriser, ou défavoriser, cette étape comme l'encombrement stérique autour du palladium et la densité électronique autour de l'atome de palladium. Ainsi, Hartwig et coll. ont étudié les effets électroniques et stériques du ligand sur l'élimination réductrice des éthers de diaryle à partir de l'espèce palladium(II)

(Figure 89).<sup>80,81</sup> La thermolyse de complexes catalytiques contenant des phosphines bidentes et un groupement aryle pauvre en électron lié au palladium a été observée en présence de phosphines tertiaires comme la triphénylphosphine, le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène DPPF, le 1,1'-bis[di((4-trifluorométhyl)phényl)phosphino]ferrocène CF<sub>3</sub>-DPPF, mais aussi d'un donneur  $\pi$  comme le 1,2-diphényléthyne complexant l'espèce palladium(0). La vitesse de l'élimination réductrice à partir du complexe de palladium coordonné à CF<sub>3</sub>-DPPF pour les groupements aryle appauvri en électrons est deux fois plus rapide que celle obtenue pour le complexe palladium coordonné au DPPF et à ses analogues. Mieux, l'élimination réductrice avec un ligand plus encombrant tel que le 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocène D-*t*-BPF est, elle, cent fois plus rapide que celle obtenue pour le complexe de palladium coordonné au DPPF et à ses analogues. En présence de la triphénylphosphine ou du 1,2-diphényléthyne, la thermolyse des complexes catalytiques est plus lente.

La thermolyse de phosphines ferrocéniques bidentes et un groupement aryle neutre lié au palladium a aussi été examinée en présence de 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocène D-*t*-BPF. En chauffant, l'élimination réductrice s'effectue directement et mène à la synthèse de l'éther de diaryle recherché. La thermolyse de complexes portant des diphosphines ferrocéniques classiques et un groupement aryle neutre lié au palladium ne mène pas à l'éther de diaryle. L'absence d'éther de diaryle peut être due à une décomposition du complexe palladié plus rapide que l'élimination réductrice envisagée.

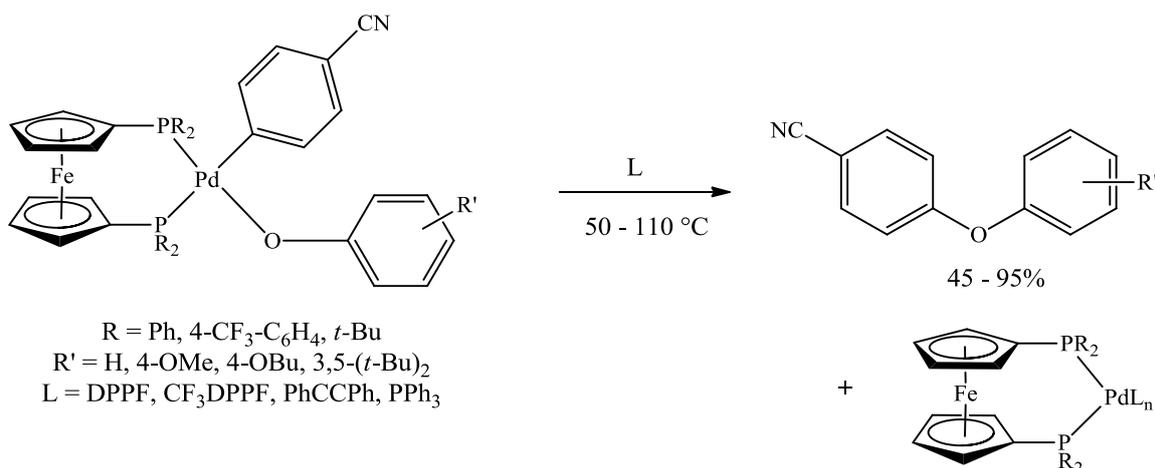


Figure 89 : thermolyse de complexes palladiés lors de l'élimination réductrice

<sup>81</sup> Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936-1947.

D'après cette étude, les variations des propriétés électroniques des complexes palladiés avec des ligands bidentes montrent seulement des effets mineurs sur la vitesse de l'élimination réductrice, et donc sur la vitesse globale de la réaction. Au contraire, les changements des propriétés stériques du ligand ont une conséquence importante pour la formation finale de la liaison C–O.

Les conclusions précédentes ont été étayées par la suite par Burgos et Buchwald.<sup>66</sup> Ils supposent que l'efficacité des ligands lors des réactions de couplage dépend de trois facteurs stériques générés par les substituants sur l'atome de phosphore et les substituants présents sur le squelette biaryle. Afin de mieux comprendre le mécanisme de l'élimination réductrice, sept auxiliaires catalytiques ont été comparés (Figure 90). Le ligand **a** est inefficace dans la réaction de couplage C–O. Le ligand **b** est aussi inefficace car l'encombrement stérique créé par les groupements cyclohexyles autour de l'atome de phosphore est important. Donc, les groupements cyclohexyles ont été remplacés par des groupements *tertio*-butyles pour obtenir les ligands **c** et **d**. Des résultats très satisfaisants ont été obtenus pour les réactions de couplage utilisant ces ligands. De plus, on peut constater que le ligand **d** mène à de meilleurs résultats que le ligand **c**. Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique plus important pour le ligand **d** permettant une élimination réductrice plus rapide. Il semble que le cycle perméthylé du ligand **d** joue un rôle important dans l'étape d'élimination réductrice. Les groupements méthyles bloquent probablement le complexe dans une certaine conformation. Le groupement méthyle en position *ortho* agirait comme une barrière entre les deux groupements *tertio*-butyles. De plus, le groupement méthyle en position *ortho* du carbone *ipso* peut probablement donner une rigidité conformationnelle au complexe catalytique. Les ligands **e**, **f** et **g** ont été préparés et utilisés dans les réactions de couplage. Les rendements obtenus avec les ligands **e**, **f** et **g** pour la synthèse d'éthers de diaryle sont très faibles. Ces résultats confirment que des groupements encombrants autour de l'atome de phosphore permettent d'éviter une libre rotation autour de la liaison P–R et ainsi d'engendrer un rapprochement entre les groupements aryl et aryloxy favorisant l'élimination réductrice de l'éther de diaryle.

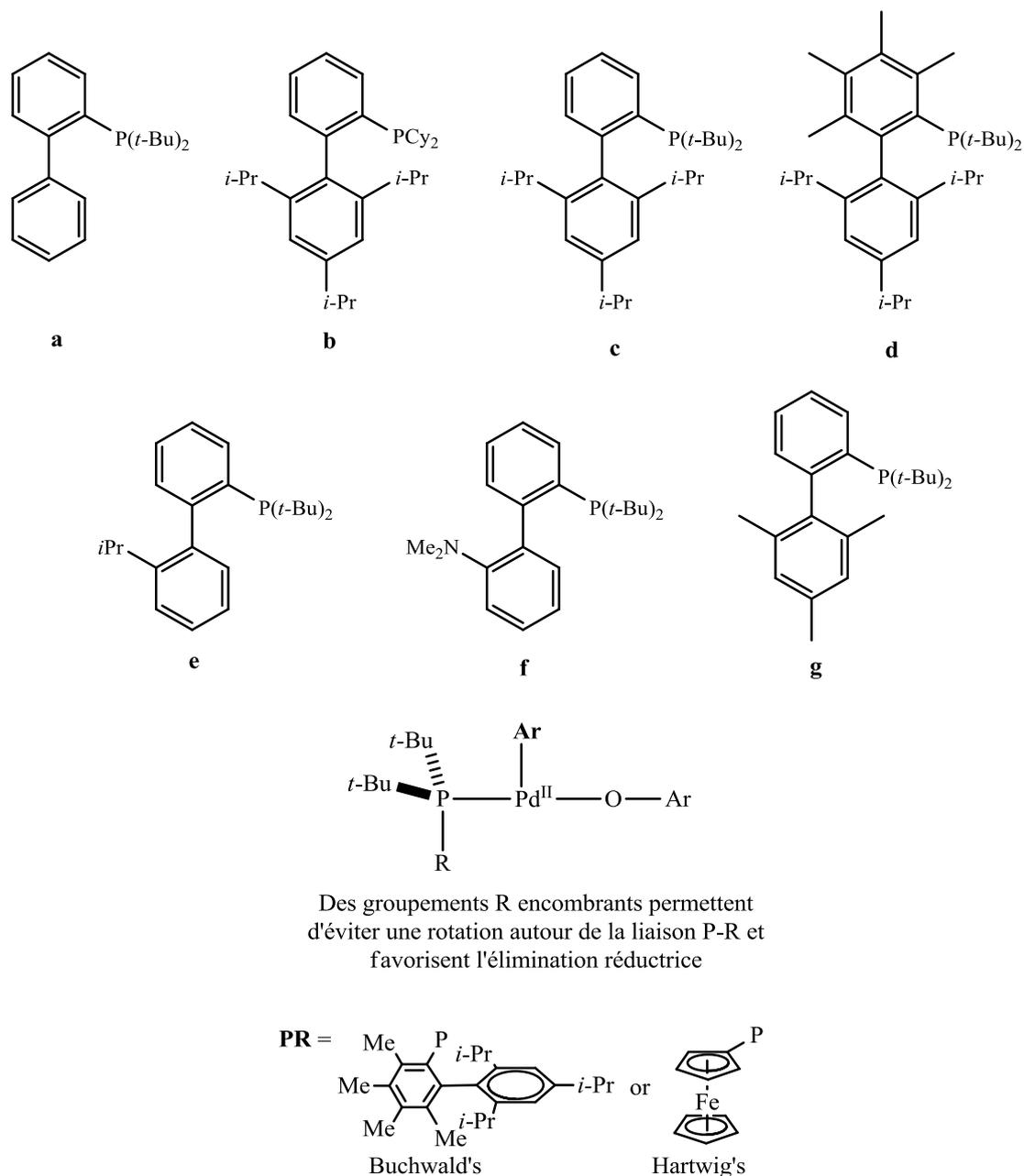


Figure 90 : influence des ligands monophosphines sur l'ER des espèces Ar-Pd(II)-OAr

En résumé, différentes études d'éthérifications catalysées au palladium ont été rapportées depuis les années 1990. Il a été développé successivement le couplage d'un bromure ou d'un chlorure d'aryle pauvre en électrons avec un phénol ou phénolate substitué ou non,<sup>61-67,69</sup> puis le couplage de ces halogénures d'aryle enrichis en électrons avec un phénol a été prouvé comme possible.<sup>62-67,69</sup> Pour les hétéroaromatiques, c'est principalement le couplage entre une halopyridine ou une haloquinoléine avec un phénol qui a été rapporté.<sup>65,66,69</sup> Le rôle des ligands dans ces réactions a été démontré comme étant primordial,<sup>77b</sup> et en particulier ont pu

être utilisés avec succès d'abord les ligands bidentes de type ferrocénique,<sup>81</sup> puis de manière plus efficace les monophosphines très encombrées.<sup>66</sup>

Ces réactions de couplage peuvent aussi fonctionner avec des pseudo-halogénures d'aryle, de type triflates.<sup>64</sup> Le solvant privilégié permettant la formation des éthers de biaryle est le toluène, le plus souvent à reflux. La source de palladium généralement utilisée est une source de palladium(II), par exemple le diacétate de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub>. Plusieurs bases peuvent être utilisées comme l'hydrure de sodium NaH ou le phosphate de potassium K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Le phosphate de potassium est avantageux en raison de son utilisation moins délicate et de son coût moins élevé que l'hydrure de sodium.

L'examen de la bibliographie a montré plusieurs points clés : *i*) l'éthérisation catalysée au palladium est une réaction chimique très dépendante du ligand, *ii*) seuls les ligands monodentes encombrés portant des substituants alkyl fortement sigma-donneurs sur le phosphore sont capables d'activer les chlorures d'aryles, *iii*) pour des substrats dont l'addition oxydante est un peu moins délicate (déficients en électrons) le DPPF à squelette ferrocénique s'est montré efficace à des taux de ligand/palladium de 5 mol%.

Il nous a donc paru intéressant d'examiner les performances des ligands phosphines ferrocéniques multidentes puisque ce genre d'auxiliaires n'a jamais été utilisé auparavant et qu'ils montrent des caractéristiques (voir partie I) en couplage C-C pallado-catalysé très différentes des ligands monodentes et bidentes chélatants habituels.

Par ailleurs, nous avons aussi observé qu'étonnamment la synthèse organique des *éthers d'aryle et hétéroaryle* a été très largement négligée, ou sans doute considérée comme analogue à celle des éthers de diaryle. Ceci nous a semblé être un raccourci dans la mesure où des substrats très différents existent dans la chimie des hétérocycles aromatiques, pour le moins : six ou cinq chaînons, et possesseurs de un ou plusieurs hétéroatomes du type N, O, et/ou S, etc. Il est aussi possible de considérer que dans la catalyse au palladium les substrats hétéroaromatiques sont susceptibles « d'empoisonner » l'activité du métal par leur coordination, qui serait issue de leur présence en excès au regard du ligand auxiliaire. Par ailleurs, les éthers d'aryle et d'hétéroaryle sont de potentiels produits bioactifs, par exemple étudiés dans le domaine phytosanitaire.<sup>82</sup>

---

<sup>82</sup> a) Kreis, M. ; Beckmann, E. US Patent US 2010/0174089 A1, **2010**. b) Cotté, A. ; Müller, N. ; Gotta, M. ; Beller, M. ; Schareina, T. ; Zapf, A. EU Patent EP 2 065 357 A1, **2009**. c) Cartwright, D. ; Collins, D. US Patent 4 401 460, **1983**. d) Nishiyama, R. ; Fujikawa, K. ; Yokomichi, I. ; Kimura, F US Patent 3 637 720, **1972**.

Ainsi pour l'étude de l'influence des phosphines ferrocéniques multidentées en couplage C–O pallado-catalysé, notre attention s'est portée sur la synthèse de ce type de molécules, avec l'espoir d'identifier un système relativement polyvalent sur une gamme d'hétérocycles aromatiques.

Enfin, les choix scientifiques stratégiques du laboratoire sont ici aussi présents : *i*) l'utilisation de substrats chlorures qui s'ils sont réputés plus réticents (ici on considère que la présence de l'hétéroélément sera un facteur facilitant en raison de son électronégativité) sont aussi disponibles en plus grande quantité, moins chers, et génèrent une masse déchet plus faible, *ii*) l'optimisation des quantités de palladium/ligand en dessous de 1 mol%, ce que permet généralement les ligands robustes de type polyphosphines ferrocéniques (jusqu'à 10<sup>-4</sup> mol% en couplage C–C), *iii*) la détermination de conditions de couplage efficaces et sélectives pour limiter les étapes de purification.

## VI. Synthèse d'éthers d'aryle et hétéroaryle : Résultats et discussion

### VI.1. Influence des ligands polyphosphines ferrocéniques dans l'hétéroarylation du phénol avec une chloropyridine

Les objectifs établis précédemment ont nécessité le criblage de différentes conditions pour permettre la détermination des meilleurs systèmes *i*) précurseur de palladium/ligand, *ii*) solvant/base, *iii*) température/durée d'expérience. Afin de déterminer ces paramètres, une réaction de couplage entre le phénol **1a** et la 2-chloropyridine **2a** menant au 2-phénoxy-pyridine **3a** a été étudiée

Les expériences préliminaires ont permis de montrer les conditions préférables pour la mise en œuvre de la synthèse. Lors des expériences préliminaires, il a été constaté que la présence de palladium, de ligand et de base est nécessaire afin d'obtenir la réaction de couplage carbone-oxygène. Si l'un de ces partenaires est absent, aucune réaction n'est observée. Le ligand **L4** (Figure 92), synthétisé au sein du laboratoire, a été testé pour les expériences préliminaires en raison de son caractère donneur d'électrons supposé important (2

groupements méthyles sur le carbone en  $\alpha$  du phosphore) (Tableau 5). La source de palladium est utilisée à 1 mol%. Donc avec le dimère de chlorure de palladium allyle  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$ , 2 mol% de ligand **L4** sont utilisés, et avec le diacétate de palladium  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 1 mol% de ligand **L4** est utilisé. Deux bases différentes ont été testées : le *tertio*-butoxyde de sodium *t*-BuONa (1,4 eq.) et le phosphate de potassium  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 eq.). En présence de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  et de *t*-BuONa dans le toluène à reflux, aucun produit n'est obtenu (entrée 1). Dans les mêmes conditions en présence d'une base différente,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 35 % de 2-phénoxyypyridine **3a** est obtenu (entrée 2). Ensuite, l'influence de la source de palladium a été étudiée. En utilisant du  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en présence de *t*-BuONa dans le toluène, aucune réaction n'a eu lieu (entrée 3). Mais en présence de  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , le rendement de la réaction s'élève à 18 % (entrée 4). D'après ces quatre expériences, la meilleure source de palladium est le dimère de chlorure de palladium allyle  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  et le phosphate de potassium semble être la meilleure base. Un dernier paramètre a aussi été examiné : le solvant. En utilisant du  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  en présence de *t*-BuONa dans le tétrahydrofurane THF à reflux, la conversion est totale. Cependant, le composé obtenu n'est pas l'éther de diaryle **3a** recherché, mais la 2,2'-bipyridine avec un rendement quantitatif (entrée 5). Lorsque la réaction est effectuée en présence de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  et de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  dans le THF, aucun produit n'est obtenu (entrée 6).

Tableau 5 : expériences préliminaires à l'aide du ligand L4

Entrée	Source de Pd (1 mol%)	Base	Solvant	Temp. (°C) Durée (h)	Rendement (%)
1	$[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$	<i>t</i> -BuONa	Toluène	115 °C 21 heures	0
2	$[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$	$\text{K}_3\text{PO}_4$	Toluène	115 °C 21 heures	35
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	<i>t</i> -BuONa	Toluène	115 °C 18 heures	0
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{K}_3\text{PO}_4$	Toluène	115 °C 18 heures	18
5	$[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$	<i>t</i> -BuONa	THF	70 °C 17 heures	100 (2,2'-bipyridine)
6	$[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$	$\text{K}_3\text{PO}_4$	THF	70 °C 17 heures	0

A partir des résultats précédents, ont été identifié comme préférable, l'utilisation de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  comme source de palladium dans le toluène avec une base faible telle que le phosphate de potassium  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (Figure 91). De plus, la présence de *tertio*-butoxyde de

sodium *t*-BuONa comme base favorise la formation d'un sous-produit, la 2,2'-bipyridine, issu de la réaction d'homocouplage entre deux molécules de 2-chloropyridine.

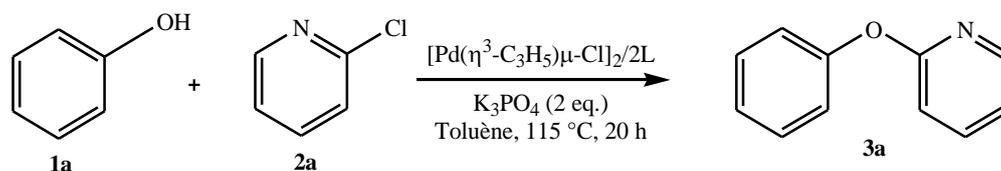
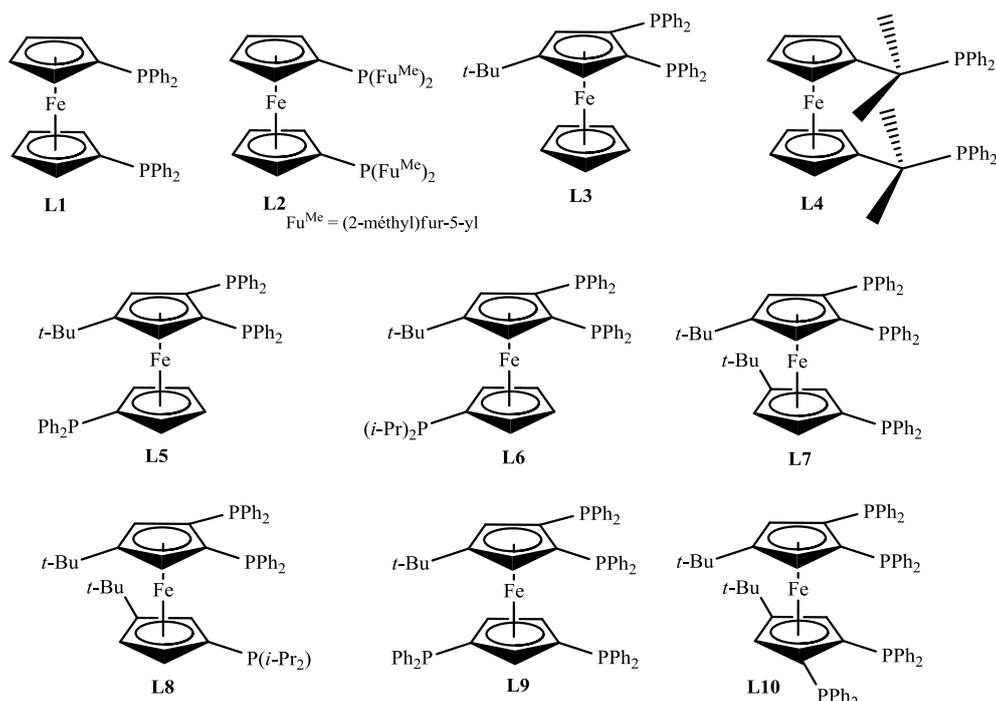


Figure 91 : détermination des performances de ligand en présence de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  dans des conditions optimales de base/solvant/température

Globalement, les performances de la diphosphine **L4** se sont montrées décevantes et une évaluation d'autres polyphosphines ferrocéniques s'est donc avérée indispensable.

Tous les ligands utilisés ont été synthétisés au sein du laboratoire et sont représentés en Figure 92. Tout d'abord, les diphosphines ferrocéniques ont été testées, les phosphores peuvent être soit en position 1,1' (**L1**, **L2** et **L4**), soit en position 1,2 (**L3**). Ensuite, l'attention s'est portée sur des triphosphines ferrocéniques (**L5**, **L6**, **L7** et **L8**) et deux tétraphosphines ferrocéniques (**L9** et **L10**). Une première différence remarquable entre ces différents ligands, outre le nombre d'atome de phosphore, est la modification électronique apportée par les groupements portés par les phosphores. Les atomes de phosphore peuvent ne porter que des groupements phényles (**L1**, **L3**, **L4**, **L5**, **L7**, **L9** et **L10**), ou seulement des groupements électro-attracteurs (groupements (2-méthyl)fur-5-yl **L2**). Dans le cas des triphosphines ferrocéniques, l'un des atomes de phosphore peut porter des groupements électro-donneurs (groupements *isopropyles* **L6** et **L8**). Dans le cas de la diphosphine ferrocénique **L4**, un bras espaceur a été ajouté entre le cyclopentadiène et le groupement phosphino. Ce bras espaceur permet d'augmenter la basicité de l'atome de phosphore. Une deuxième différence très importante est le contrôle conformationnel du squelette ferrocénique. Le contrôle conformationnel est généré par la présence des groupements encombrants sur les cyclopentadiènes comme les groupements *tertio*-butyles (**L7**, **L8** et **L10**).



**Figure 92 : ligands polyphosphines ferrocéniques testés pour réaliser le couplage carbone-oxygène**

Comme rapporté dans le Tableau 6, les performances des ligands triphosphines ferrocéniques dans le couplage C–O (**L5 - L8**, entrées 5-8) sont supérieures à celles obtenues pour les autres ligands de type 1,1'-diphosphines ferrocéniques, que ce soit le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène DPPF (**L1**) ou des analogues incorporant des groupements phosphines appauvris (**L2**) ou enrichis (**L4**). Ceci est en accord avec les résultats utilisant DPPF dans des études antérieures effectuées par G. Mann et J. Hartwig.<sup>62,79a</sup> Mann et Hartwig ont obtenu des rendements modérés à satisfaisants (51-76 %) pour la réaction de couplage entre un bromure d'aryle appauvri en électrons en position *para* (groupements cyano et trifluorométhyl) et le phénolate de sodium en présence de DPPF. En utilisant le 1,1'-bis[di((4-trifluorométhyl)phényl)phosphino]ferrocène CF<sub>3</sub>-DPPF pour la réaction de couplage entre le 1-bromo-4-cyanobenzène et le phénolate de sodium, le rendement s'élève à 74 % au lieu de 51 % avec le DPPF. Donc, le CF<sub>3</sub>-DPPF comportant des groupements électro-attracteurs sur les atomes de phosphore mène à un meilleur résultat. Ce qui confirme qu'avec le ligand **L2**, un meilleur rendement soit obtenu pour la formation de l'éther de diaryle **3a**. En utilisant le ligand 1,2-diphosphine ferrocénique **L3** (entrée 3), on peut constater une augmentation du produit issu de la dimérisation de la 2-chloropyridine.

Les ligands tétraphosphines ferrocéniques **L9** et **L10** sont plus efficaces que les ligands diphosphines ferrocéniques dans l'hétéroarylation du phénol. Mais comparés aux ligands triphosphines ferrocéniques, ils mènent à des résultats moins satisfaisants (entrées 5-10).

On constate donc une efficacité des ligands phosphines ferrocéniques qui obéit à la progression suivante : *triphosphines ferrocéniques* > *tétraphosphines ferrocéniques* >> *diphosphines ferrocéniques*, suggérant explicitement un apport de la « multidentité » de ligand.

Afin de pouvoir discriminer le meilleur ligand triphosphine ferrocénique, la charge en [métal-ligand] a été optimisée et peut être abaissée jusqu'à 0,2 mol% (entrées 11-14). Avec cette faible charge, le ligand **L8** apparaît comme le meilleur auxiliaire catalytique (entrée 14) avec une conversion totale des substrats (notamment utilisés en conditions stœchiométriques sans problème particulier, pour des réactions plus propres) et un rendement isolé en éther de phényle et de pyridine de 98 %. Avec une charge [métal-ligand] inférieure à 0,2 mol%, la conversion n'est plus totale. Elle atteint environ 69 % à 0,1 mol%. Par ailleurs, le ligand **L7** mène à un résultat correct avec une charge de 0,2 mol% (entrée 13). Nous supposons à priori que le « contrôle de la conformation » du squelette ferrocénique engendré par un positionnement cissoïde des deux groupements *tertio*-butyles, chacun sur un anneau cyclopentadiényle, qui est le point commun structural entre les ligands **L7** et **L8**, permet d'améliorer les résultats.

Tableau 6 : Performances des ligands ferrocéniques polyphosphines dans l'hétéroarylation du phénol **1a** avec la 2-chloropyridine **2a**.<sup>[a]</sup>

<i>Entrée</i>	<i>Ligand</i>	<i>Charge Pd (mol%)</i>	<i>Conversion (%) (Sous-produit)</i>	<i>Rendement (%)<sup>[b]</sup></i>
1	<b>L1</b>	1	96 (2,2'-bipyridine)	44
2	<b>L2</b>	1	60 (2,2'-bipyridine)	50
3	<b>L3</b>	1	92 (2,2'-bipyridine)	32
4	<b>L4</b>	1	35	35
5	<b>L5</b>	0,5	90	85
6	<b>L6</b>	0,5	100	98
7	<b>L7</b>	0,5	100	99
8	<b>L8</b>	0,5	100	99
9	<b>L9</b>	0,5	76	70
10	<b>L10</b>	0,5	80	79
11	<b>L5</b>	0,2	76	76
12	<b>L6</b>	0,2	80	73
13	<b>L7</b>	0,2	95	90
14	<b>L8</b>	0,2	100	98

[a]  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]:\text{ligand L } 1:2$ , phénol **1a** (2 mmol), 2-chloropyridine **2a** (1 eq., 2 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 eq., 4 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 20 heures, sous argon. [b] Rendement isolé.

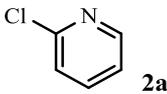
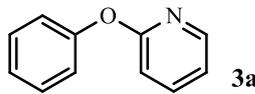
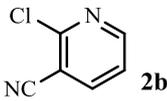
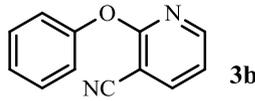
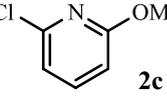
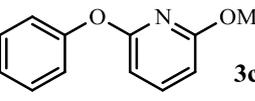
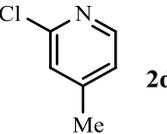
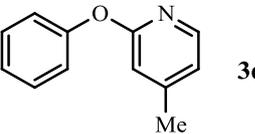
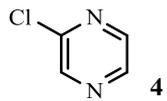
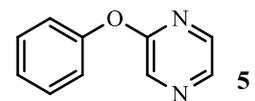
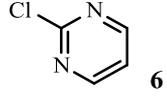
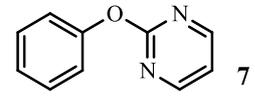
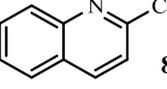
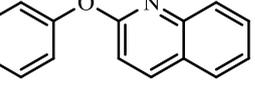
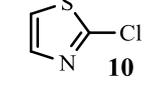
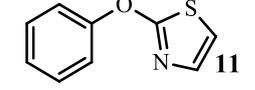
En résumé, les conditions opératoires optimales que nous avons pu déterminer mettent en jeu un équivalent de phénol, un équivalent de chlorure d'hétéroaryle, 0,2 mol%  $[[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\mu\text{-Cl}]_2$ , soit 0,4 mol% de palladium, 0,4 mol% ligand **L8**, deux équivalents de phosphate de potassium. La réaction se déroulera dans 5 mL de toluène à 115 °C pendant 20 heures.

## VI.2. Hétéroarylation du phénol avec des chlorures d'hétéroaryle

Après avoir déterminé les conditions opératoires optimales pour la réaction précédente, nous avons examiné l'étendue possible de ces conditions opératoires, l'arylation directe du phénol **1a** a été étudiée avec une large variété de chlorures d'hétéroaryle et rapportée dans le Tableau 7.

Des dérivés fonctionnalisés de la 2-chloropyridine sont des substrats permettant le couplage avec le phénol **1a** (entrées 2 et 3). Avec la 2-chloro-3-cyanopyridine **2b** appauvrie en électrons, le composé **3b** est obtenu avec un rendement de 99 %. Une conversion quantitative du composé **3c**, à partir de la 2-chloro-6-méthoxypyridine **2c** enrichie en électrons, est obtenue si la charge [métal-ligand] s'élève à 1 mol% en palladium (0,5 mol% en dimère). Avec la 2-chloro-4-picoline **2d**, le rendement du composé **3d** est de seulement de 46 % avec une conversion quantitative et une charge de catalyseur de 0,4 mol% (entrée 4). Le couplage de chlorures de dihétoarène comme la 2-chloropyrazine **4** et la chloro-2,5-pyrimidine **6** mènent respectivement aux composés **5** et **7** avec d'excellents résultats (entrées 5 et 6). La 2-chloroquinoléine **8** est aisément convertie pour mener au produit **9** avec un rendement de 90 % (entrée 7).

Tableau 7 : hétéroarylation de phénol **1a** avec des chlorures d'hétéroaryle<sup>[a]</sup>

Entrée	Chlorure d'hétéroaryle	Produit	Charge Pd (mol%)	Rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	 <b>2a</b>	 <b>3a</b>	0,4	98
2	 <b>2b</b>	 <b>3b</b>	0,4	99
3	 <b>2c</b>	 <b>3c</b>	0,4 1	20 88
4	 <b>2d</b>	 <b>3d</b>	0,4	46
5	 <b>4</b>	 <b>5</b>	0,4	95
6	 <b>6</b>	 <b>7</b>	0,4	99
7	 <b>8</b>	 <b>9</b>	0,4	90
8	 <b>10</b>	 <b>11</b>	0,4	61

[a]  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]:\text{ligand } \mathbf{L8} \text{ 1:2}$ , phénol **1a** (2 mmol), chlorure d'hétéroaryle (1 eq., 2 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 eq., 4 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 20 heures, sous argon. [b] Rendement isolé.

Ensuite, notre intérêt s'est aussi porté sur les cycles à cinq chaînons. Les cycles à cinq chaînons ont montré l'une des limites de ce système catalytique car seul le 2-chloro-1,3-thiazole **10** permet d'obtenir un résultat satisfaisant pour mener au produit **11**, qui n'avait jamais été décrit auparavant, avec un rendement de 61 % (entrée 8). Au contraire, les 2-chlorothiophènes et les chlorofuranes substitués ou pas, ne réagissent pas sous ces conditions.

Tous les 3-chlorohétéroarènes, la 4-chloropyridine et les 3-bromohétéroarènes qui ont également été testés avec notre système ne réagissent, possiblement en raison des difficultés d'addition oxydante (Figure 93).

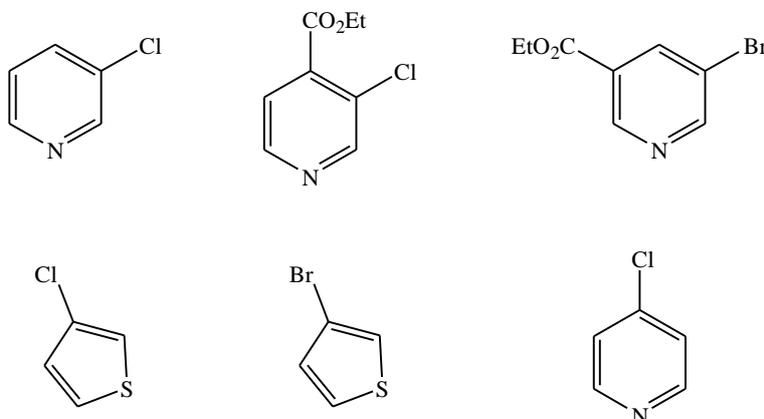


Figure 93 : exemples d'halogénures d'hétéroaryle réticents au couplage

### VI.3. Hétéroarylation de phénols fonctionnalisés riches en électrons : cas des fonctionnalisations *ortho*, *méta*, *para*

La diversité de substitution sur le phénol peut poser de sérieux problèmes, en particulier si les substrats sont *para* ou *méta*-substitués (la substitution en position *ortho* semble favorable en raison de l'élimination réductrice favorisée), cela a été souligné par le groupe de Buchwald pour le couplage d'éthérisation pallado-catalysé avec des halogénures d'aryle.<sup>66</sup>

Nous avons donc conduit une étude avec des phénols diversement substitués pour identifier les limites et possibilités du système basé sur la triphosphine ferrocénique. L'utilisation de phénols enrichis en électrons a été examinée (Tableau 8). Dans des conditions identiques aux précédentes, des phénols fonctionnalisés enrichis en électrons sont des substrats pouvant être couplés efficacement à la 2-chloropyridine. De bons rendements ont été isolés pour les produits **11a** (87 %) et **11b** (75 %) pour le couplage au départ de phénols possédant un groupement *iso*-propyle en position *para* ou *ortho* de la fonction hydroxyle (entrées 1 et 2) ; un couplage plus facile pour le substrat fonctionnalisé en position *para*, contrairement aux observations mentionnées par Burgos et Buchwald.<sup>66</sup> Ainsi, l'encombrement stérique a un effet notable car pour obtenir une conversion quantitative et un bon rendement pour le composé **11b**, la charge [métal-ligand] est augmentée à 1 mol%. Cet effet stérique est confirmé lors de la synthèse du produit **11c** (issu du phénol fonctionnalisé

dans les deux positions *ortho*) qui est isolé avec un rendement modéré de 55 %, produit d'une conversion totale et d'une charge [palladium-ligand] de 1 mol% (entrée 3).

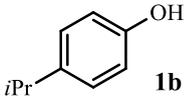
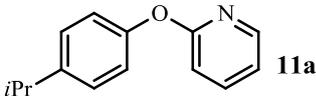
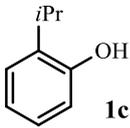
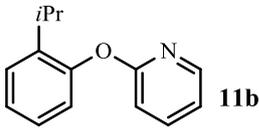
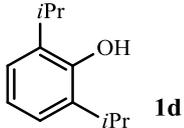
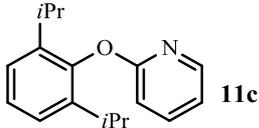
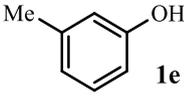
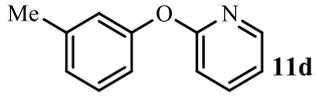
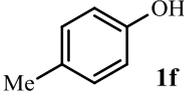
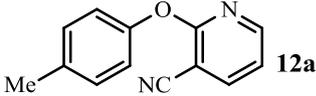
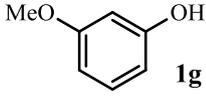
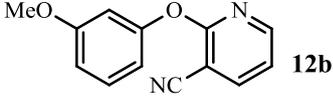
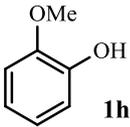
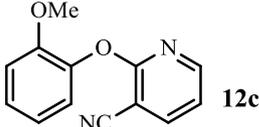
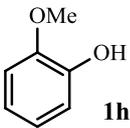
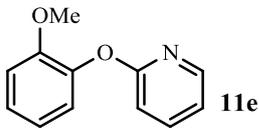
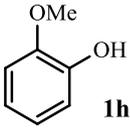
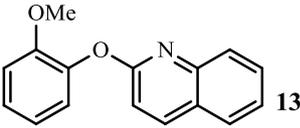
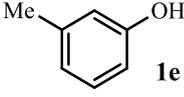
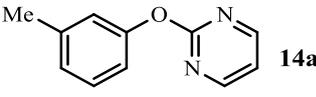
L'éther **11d** issu du *m*-crésol est obtenu avec seulement 52 % de rendement mais pas pour des raisons de problème de conversion (entrée 4). Ce rendement modéré est dû à une décomposition du produit lors de la purification par colonne chromatographique.

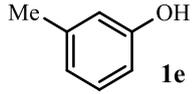
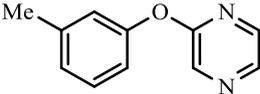
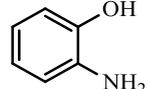
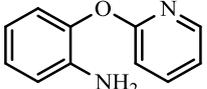
Les couplages de phénols riches en électrons substitués en positions *para*, *mé*ta et *ortho* avec la 2-chloro-3-cyanopyridine **2b** mènent aux composés **12a** (92 %), **12b** (98 %) et **12c** (91 %) avec d'excellents rendements (entrées 5-7). L'utilité de ces composés est de pouvoir continuer la construction moléculaire à partir de la fonction cyano. D'après C. H. Burgos et S. L. Buchwald,<sup>66</sup> pour la synthèse d'éthers de diaryle, des sous-produits se forment lors des réactions de couplage entre des phénols et des halogénures d'aryle portant des groupements fonctionnels en position *ortho*. Dans le cas des réactions présentées ici, aucun sous-produit n'a été détecté. Donc, le système catalytique développé dans notre laboratoire permet des réactions plus propres. En comparaison de **12c**, un rendement modéré de 59 % est obtenu pour le composé **11e** à partir de l'*ortho*-méthoxyphénol **1h** et de la 2-chloropyridine **2a** (entrée 8). Ce rendement moyen est dû à une décomposition du produit lors de la purification par colonne chromatographique.

Le système tolère également des quinoléines ainsi que des fragments dihéteroaryles tels que différentes pyrimidines à coupler à des phénols riches en électrons. D'excellents rendements ont été observés pour les produits **13** (85 %), **14a** (95 %) et **14b** (88 %) (entrées 9-11).

Ensuite, notre intérêt s'est porté sur le couplage entre le 2-aminophénol **1i**, sans protection chimique de la fonction amine, et la 2-chloropyridine **2a** (entrée 12). Le composé **15** est alors obtenu avec 60 % de rendement. Probablement dû au choix de la base phosphate de potassium, aucune réaction d'amination n'est observée, ce qui conduit à une sélectivité très intéressante.

Tableau 8: hétéroarylation de phénols encombrés et fonctionnalisés avec des chlorures d'hétéroaryle<sup>[b]</sup>

Entrée	Phénol	Produit	Charge Pd (mol%)	Rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	 <b>1b</b>	 <b>11a</b>	0,4	87
2	 <b>1c</b>	 <b>11b</b>	0,4 1	50 75
3	 <b>1d</b>	 <b>11c</b>	0,4 1	26 55
4	 <b>1e</b>	 <b>11d</b>	0,4	52
5	 <b>1f</b>	 <b>12a</b>	0,4	92
6	 <b>1g</b>	 <b>12b</b>	0,4	98
7	 <b>1h</b>	 <b>12c</b>	0,4	91
8	 <b>1h</b>	 <b>11e</b>	0,4	59
9	 <b>1h</b>	 <b>13</b>	0,4	85
10	 <b>1e</b>	 <b>14a</b>	0,4	95

11			0,4	88
12			0,4	60

[a]  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]:\text{ligand } \mathbf{L8} \text{ 1:2}$ , phénol (2 mmol), chlorure d'hétéroaryle (1 eq., 2 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 eq., 4 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 20 heures, sous argon. [b] Rendement isolé.

#### VI.4. Hétéroarylation de phénols fonctionnalisés pauvres en électrons : cas des fluorophénols

Le cas de l'éthérisation des phénols déficients en électrons a aussi été brièvement indiqué comme difficile par Buchwald et *al.*,<sup>66</sup> ou n'est généralement pas mentionné.<sup>65</sup> Nous nous sommes donc intéressés à ces composés qu'il a fallu synthétiser, car peu ou pas disponibles commercialement. Plus facile d'accès, mais impliquant des effets inductifs attracteurs et mésomères donneurs contradictoires les fluorophénols ont aussi attiré notre attention.

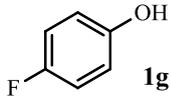
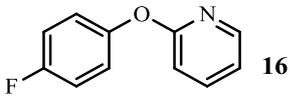
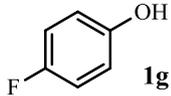
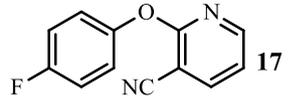
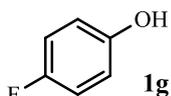
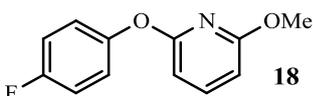
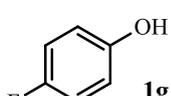
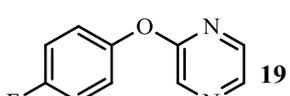
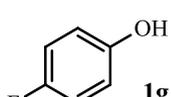
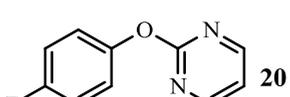
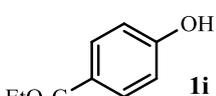
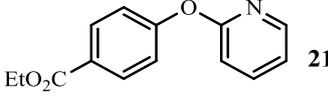
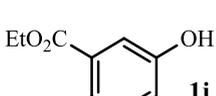
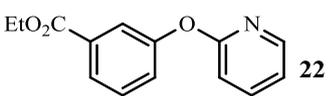
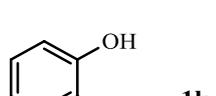
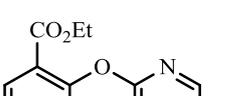
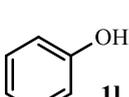
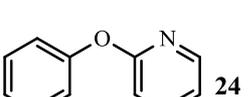
L'introduction d'un atome de fluor dans les composés médicinaux permet généralement d'améliorer le transport membranaire, la solubilité et la stabilité métabolique comparés aux analogues non fluorés.<sup>83</sup> Nous avons donc focalisé nos travaux sur l'hétéroarylation du phénol fluoré **1g**. Le 4-fluorophénol **1g** a été couplé avec divers chlorures d'hétéroarène, comme il est rapporté dans le Tableau 9. Le système catalytique tolère très bien la présence de l'atome de fluor en *para* du groupement hydroxyle. De bons voire d'excellents rendements ont été obtenus pour les produits de couplage **16-20** issus du 4-fluorophénol. Le composé **16** est obtenu à partir du 4-fluoropyridine **1g** et de la 2-chloropyridine **2a** avec un rendement de 96 % (entrée 1). La réaction de couplage entre le 4-fluorophénol **1g** et le composé **2b** portant un groupement nitrile mène au composé **17** avec un rendement de 98 % (entrée 2). Pour le couplage du 2-chloro-6-méthoxypyridine **2c** menant au composé **18** avec 60 % de rendement, la charge de catalyseur doit être de 1 mol% afin d'obtenir une conversion quantitative (entrée 3). L'attention s'est aussi portée sur la réaction de couplage entre le 4-fluorophénol et les

<sup>83</sup> a) Anbarasan, P. ; Neumann, H. ; Beller, M. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1775-1778. b) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Ed. I. Ojima.) Wiley-Blackwell, **2009**.

chlorures de dihéteroarènes **4** et **6** menant respectivement aux composés **19** et **20** avec des rendements de 99 et 89 % (entrées 4 et 5).

Ensuite, la tolérance d'un groupement ester en position *ortho*, *méta* et *para* du groupement hydroxyle a été testé (entrées 6-8). Les dérivés de phénol appauvris en électrons fonctionnalisés en *ortho*, *méta* ou *para* sont couplés efficacement à la 2-chloropyridine **2a** avec des conversions quantitatives. Cependant, le produit **23** se décompose sur colonne chromatographique et le rendement ne s'élève qu'à 21 %.

Tableau 9: hétéroarylation de phénols fluorés ou pauvres en électrons avec des chlorures d'hétéroaryle<sup>[a]</sup>

Entrée	Phénol	Produit	Charge Pd (mol%)	Rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	 <b>1g</b>	 <b>16</b>	0,4	96
2	 <b>1g</b>	 <b>17</b>	0,4	98
3	 <b>1g</b>	 <b>18</b>	0,4 1	44 60
4	 <b>1g</b>	 <b>19</b>	0,4	99
5	 <b>1g</b>	 <b>20</b>	0,4	89
6	 <b>1i</b>	 <b>21</b>	0,4	84
7	 <b>1j</b>	 <b>22</b>	0,4	80
8	 <b>1k</b>	 <b>23</b>	0,4	21
9	 <b>1l</b>	 <b>24</b>	0,4	90

[a] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub>:ligand **L8** 1:2, phénol (2 mmol), chlorure d'hétéroaryle (1 eq., 2 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 eq., 4 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 20 heures, sous argon. [b] Rendement isolé.

Enfin, notre intérêt s'est aussi porté sur les hydroxypyridines (Figure 94). Seule la 3-hydroxypyridine **11** a pu être couplée avec la 2-chloropyridine **2a** avec un rendement de 90 %. Finalement, avec notre méthode, nous avons rapporté la première réaction de couplage propre et facile à mettre en œuvre pour synthétiser la 2,3'-oxybis(pyridine) **24**, montrant ainsi que les pyridines hydroxylées sont aussi des candidats potentiels pour la formation des éthers de dihétéroaryle avec les chlorures d'hétéroarène.

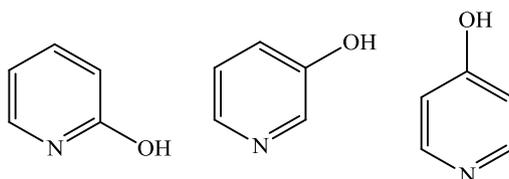
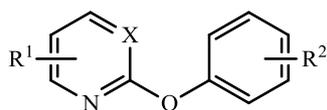


Figure 94 : exemples d'hydroxypyridines testées

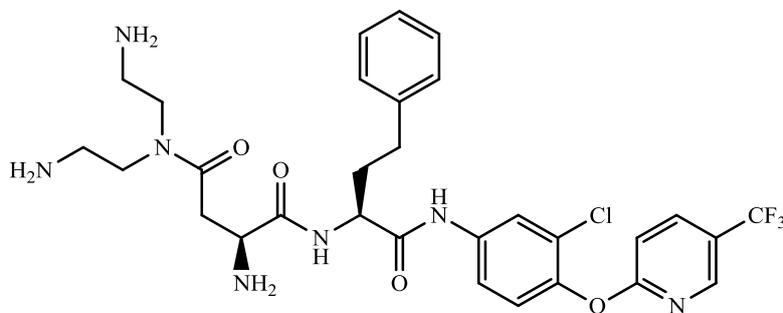
Il est à noter que la plupart des molécules présentées ici sont des « briques de construction » (« building blocks ») de produits pharmaceutiques ou de l'agrochimie, comme donné en exemple dans le Figure 95.<sup>84</sup>

<sup>84</sup> a) Glinka, T. ; Rodny, O. ; Bostian, K. A. ; Wallace, D. M. ; Higuchi, R. I. ; Chow, C. ; Mak, C. C. ; Hirst, G. ; Eastman, B. *U. S. Pat. Appl.* Publ. 20100152098A1 20100617, **2010**. b) Oe, T ; Ono, Y. ; Kawasaki, K. ; Nakajima, T. *Eur. Pat. Appl.* 359547A1 19900321, **1990**. c) Clough, J. M. ; Godfrey, C. R. A. ; Heaney, S. P. ; Anderton *Eur. Par. Appl.* 312243A2 19890419, **1989**. d) Hill, A. J. ; McGraw, J. W. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 783-789. e) Serban, A. ; Watson, K. G. ; Warner, R. B. *Pat. Specif. Aust.* AU 535637 B2 19840329, **1984**.

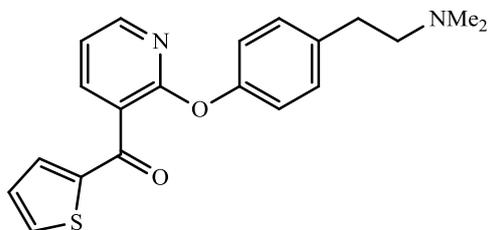


X = CH, N

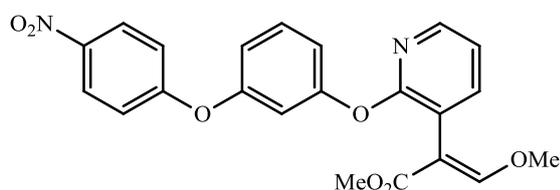
R<sup>1</sup> = H, Me, OMe, OEt, NHMe, NMe<sub>2</sub>, SMe, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Et, SCN, F, Cl, Br, I  
 R<sup>2</sup> = Me, OMe, OEt, OBn, NAlk<sub>2</sub>, NAr<sub>2</sub>, OH, Cl, Br, COOH, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CF<sub>3</sub>,  
 CH<sub>3</sub>CONH, OCF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>



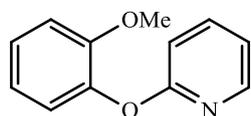
Activité antibactérienne



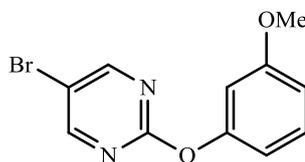
Utilisation dans le traitement contre l'amnésie.



Activité antifongique



Activité antispasmodique et antihistaminique



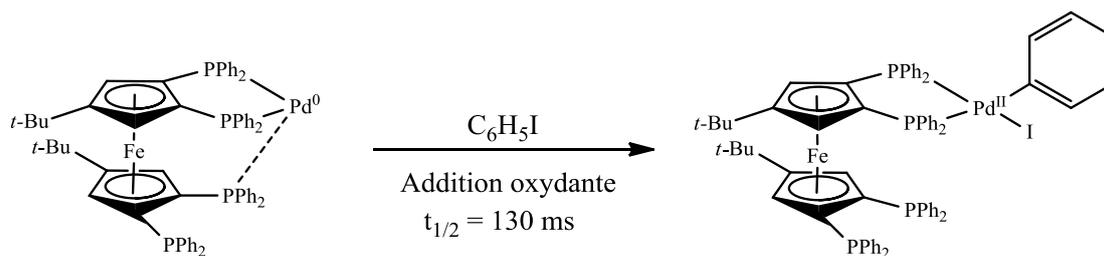
Inhibiteur de croissance des végétaux

Figure 95 : exemples d'éthers d'aryle-hétéroaryle synthétisés dans la littérature

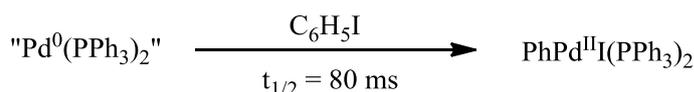
## VI.5. Origine de l'efficacité du ligand L8 : étude théorique de l'ER

Des études électrochimiques menées par le Pr. D. Lucas (ICMUB, Dijon), combinées à la spectroscopie de RMN du phosphore <sup>31</sup>P, portant sur les conditions d'évolution redox de complexes Pd(0) au Pd(II) d'une tétraphosphine ferrocénique (**L10**, Figure 96) possédant une conformation des phosphores similaire au ligand **L8**, a montré sans ambiguïté que l'addition oxydante d'iodure de benzène sur ces complexes [Pd(0)/phosphine multidentée] a des spécificités bien particulières. D'abord la présence d'un troisième atome de phosphore est

stabilisante pour le Pd(0) et allonge d'un facteur 1,5 le temps de demi-vie du complexe de Pd(0) en comparaison d'un complexe stabilisé par deux PPh<sub>3</sub> ( $\{Pd(0)(PPh_3)_2\}$ , 80 ms de  $t_{1/2}$ ).<sup>85</sup> D'un autre côté ce complexe effectue l'addition de l'iodobenzène 200 fois plus vite que le précurseur classique [Pd(0)(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]. Cet effet de stabilisation/activation s'accompagne de plus, d'une régiosélectivité-régiospécificité parfaite rarissime dans l'addition oxydante de l'iodure de benzène, de par la structure spécifique et la proximité stérique du troisième groupe phosphoré.<sup>86</sup>



Travaux effectués par Dominique Lucas.



Travaux effectués par F. Khalil.

**Figure 96 : effet tridenté d'une polyphosphine sur l'AO de PhI sur un complexe de Pd(0)**

En raison de l'intérêt des études mécanistiques pour la compréhension des résultats catalytiques, notre groupe a entrepris d'étudier de manière analogue quel pourrait être le rôle de la triphosphine **L8** dans l'élimination réductrice lors de la synthèse d'hétéroaryles. En effet, nous avons vu dans l'étude bibliographique liminaire que cette étape est admise comme limitante dans l'éthérisation suite à plusieurs études concordantes.<sup>66,77b,77d,79,80,81</sup> Nous espérons à la fois identifier les raisons de l'activité des triphosphines et la spécificité de **L8** par rapport aux ligands de notre bibliothèque.

<sup>85</sup> Evrard, D. ; Lucas, D. ; Mugnier, Y. ; Meunier, P. ; Hierso, J.-C. *Organometallics* **2008**, *27*, 2643-2653.

<sup>86</sup> Zynovieva, V. A. ; Luo, C. ; Fournier, S. ; Devillers, C. H. ; Cattey, H. ; Doucet, H. ; Hierso, J.-C. ; Lucas, D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9901-9906.

La stratégie adoptée dans ce cas précis a été le calcul théorique DFT du mécanisme probable de l'ER par différentes fonctionnelles de densité, en collaboration avec le Pr. Mark Saeys de l'Université Nationale de Singapour (NUS) et son doctorant Luchao Cui.<sup>87</sup>

Afin d'élucider le rôle du ligand triphosphine ferrocénique, différentes voies d'élimination réductrice ont été étudiées en utilisant une méthode DFT-B3LYP pour le complexe stabilisé Pd(II)/**L8** avec le groupe phénolate et le groupement 2-pyridinyl. Comme le montre la Figure 97, quatre voies d'élimination réductrice possibles ont été identifiées en passant par divers états de transition (Figure 97).

La première voie possible implique une élimination réductrice standard C–O à partir du complexe palladium(II) plan carré coordonné par deux groupements phosphines du cyclopentadiène du haut (**Iso.1** et **Iso.4**), avec une implication minimale du troisième phosphore. La barrière d'activation pour cette voie est respectivement de 108 kJ/mol pour la voie 1 et de 109 kJ/mol pour la voie 4, celle-ci est très similaire à celle obtenue pour une coordination impliquant seulement les deux groupements phosphines du cyclopentadiène du haut (112 kJ/mol, cela expliquerait d'ailleurs l'absence de couplage C–O observé avec le ligand **L3**). Le produit de cette élimination réductrice est le complexe **P1** bidente palladium(0) qui se convertit en complexe **P** tridente palladium(0) plus stable sans barrière significative.

La deuxième et troisième voie implique un transfert du palladium(II) entre les trois groupements phosphines et peut mener à l'isomérisation des complexes **Iso.1** et **Iso.4**. Le transfert du palladium(II) à partir des groupements phosphines du cyclopentadiène du haut (**Iso.1**) vers un groupement phosphine du cyclopentadiène du haut et un groupement phosphine sur le cyclopentadiényle du bas (**Iso.2**) a été calculé avec une barrière de seulement 63 kJ/mol. Il faut noter que l'angle de morsure dans **Iso.2** est plus large que dans **Iso.1** et la longueur des liaisons Pd–P sont plus longues. L'effet  $\sigma$ -donneur à partir des deux phosphores est diminué dans **Iso.2**, qui réduit donc légèrement la densité électronique du centre palladium(II). La faible densité électronique permettrait d'améliorer l'effet électro-attracteur du centre palladium(II) et ainsi de faciliter l'élimination réductrice. En effet, la barrière pour l'élimination réductrice à partir **Iso.2** est de 94 kJ/mol et 14 kJ/mol plus faible que pour **Iso.1**. La barrière d'activation effective pour le couplage C–O par cette voie et en commençant par

---

<sup>87</sup> Platon, M. ; Cui, L. ; Mom, S. ; Richard, P. ; Saeys, M. ; Hierso, J.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3403-3414.

les espèces réactives dominantes (**Iso.1**) est 12 kJ/mol plus faible que celle de la voie directe par **RE.TS1**.

Un troisième complexe palladium(II) plan-carré coordonné quatre fois a été identifié (**Iso.3**). Dans **Iso.3**, le centre de palladium(II) est coordonné par le groupe phosphine sur le cyclopentadiène du haut et le groupement phosphine sur le cyclopentadiène du bas. **Iso.3** est légèrement moins stable que **Iso.2** et peut être formé à partir de **Iso.2** avec une barrière de seulement 23 kJ/mol. Un atome de palladium(II) coordonné cinq fois mène à des complexes instables pour les cas étudiés ici. La distance entre le centre palladium(II) et le troisième groupement phosphine dans **Iso.3** est seulement de 3,34 Å et plus courte que les distances correspondantes dans **Iso.1** (4,06 Å) et dans **Iso.2** (3,53 Å). La distance la plus courte du troisième groupe phosphine augmente la densité électronique sur le centre palladium(II) dans **Iso.3**. La densité électronique augmentée sur le centre palladium(II) dans **Iso.3** devrait augmenter la barrière de l'élimination réductrice C–O. Cependant, la barrière calculée pour l'élimination réductrice à partir de **Iso.3** est seulement de 83 kJ/mol et 25 kJ/mol plus faible que la barrière pour l'élimination réductrice directe à partir du complexe **Iso.1**. La barrière d'activation effective pour le couplage C–O par la troisième voie et à partir du complexe le plus stable (**Iso.1**) est 19 kJ/mol plus faible que la voie directe par **RE.TS1**. Le rôle du troisième groupement phosphine dans cette voie est contre-intuitif et peut être compris en analysant le changement dans la distance Pd–P en partant de **Iso.3** vers l'état de transition **RE.TS3**. Différemment des deux autres voies, le centre Pd(II) approche le troisième groupement phosphine durant l'élimination réductrice et la distance diminue de 3,34 Å à seulement 2,88 Å dans l'état de transition **RE.TS3**. Une diminution similaire n'est pas observée pour les deux autres voies. La distance Pd–P diminue à partir de 2,83 Å dans l'état de transition à 2,36 Å dans le produit tridente Pd(0) pour cette voie. Donc, le troisième groupement phosphine semble stabiliser l'état de transition pour la voie 3, et ainsi l'amélioration de la conversion du couplage C–O. Malgré le faible angle de morsure et la forte densité électronique sur le centre Pd(II), l'effet de stabilisation semble être responsable de la faible barrière d'activation pour l'élimination réductrice à partir de **Iso.3**. D'autres études seront nécessaires afin d'élucider entièrement les raisons électroniques qui sous-tendent l'augmentation de la réactivité pour cette nouvelle hypothèse d'élimination réductrice.

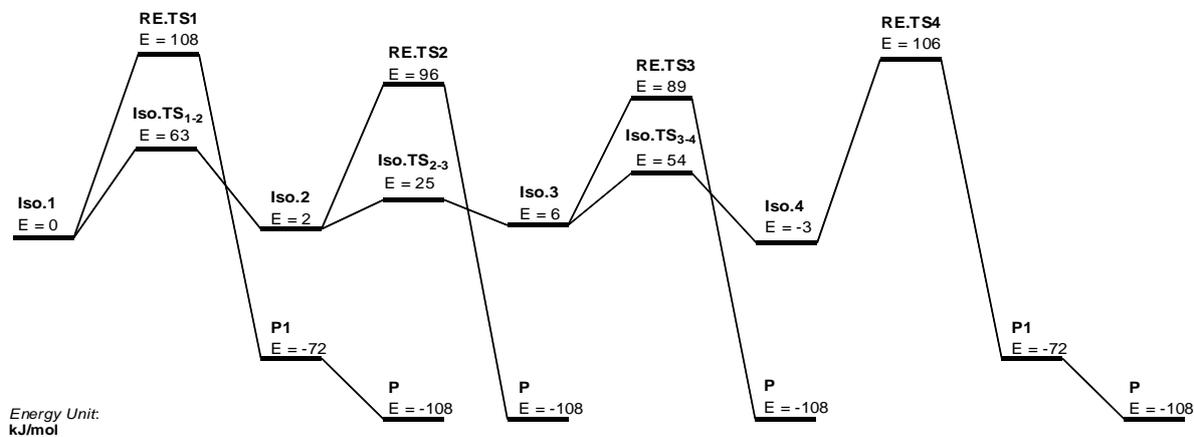
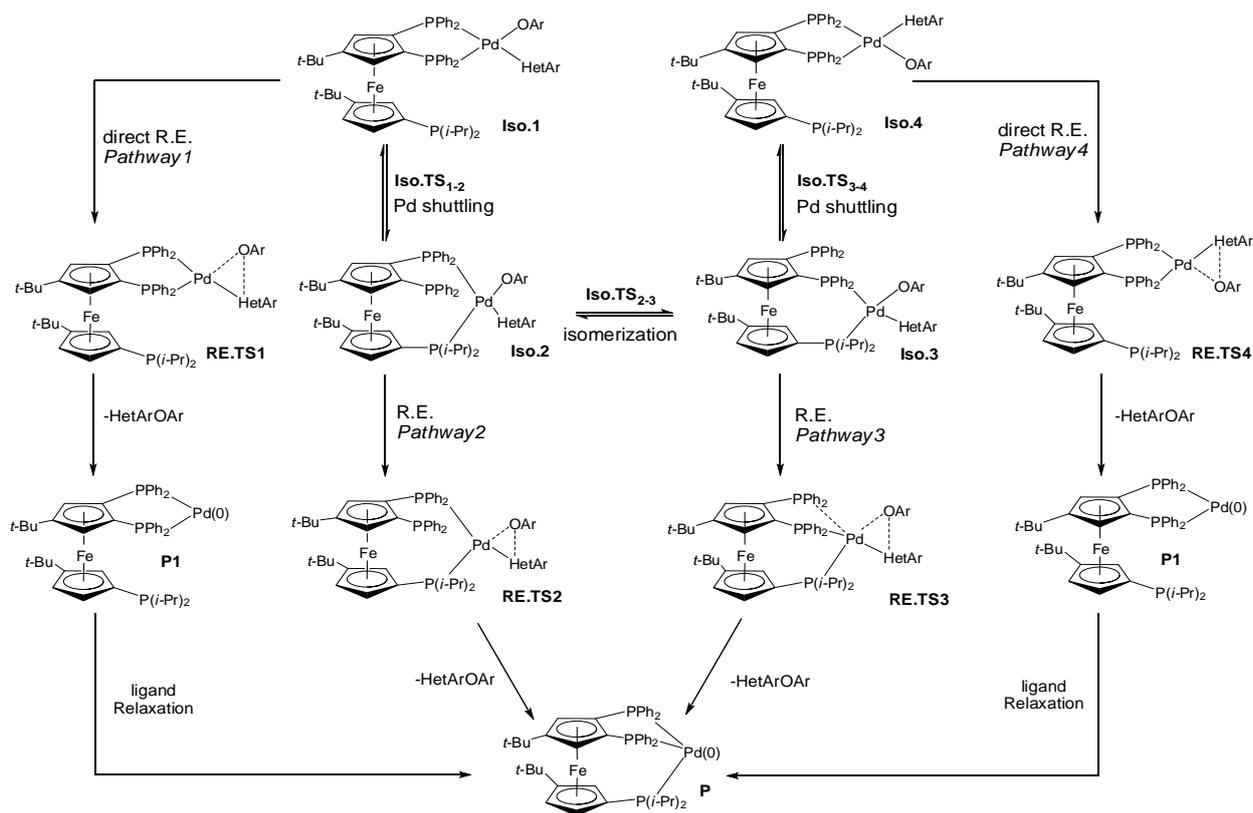


Figure 97 : voies calculées pour l'ER et profils énergétiques correspondants au départ du complexe Pd(II)/L8 (calculs DFT par L. Cui et M. Saeys)

Tableau 10 : caractéristiques structurales des trois isomères (Iso 1, 2 et 3) et des états de transition (RE.ST) d'élimination réductrice

Paramètres (unité)	Voie 1		Voie 2		Voie 3		Voie 4	
	Iso.1	RE.TS1	Iso.2	RE.TS2	Iso.3	RE.TS3	Iso.4	RE.TS4
d1 (Å)	2,32	2,36	<b>3,53</b>	<b>3,87</b>	2,57	2,60	2,48	2,53
d2 (Å)	2,52	2,53	2,61	2,58	<b>3,34</b>	<b>2,88</b>	2,32	2,34
d3 (Å)	<b>4,06</b>	<b>4,08</b>	2,38	2,40	2,37	2,39	<b>4,30</b>	<b>4,31</b>
$\theta$ (°)	85	86	101	103	96	98	86	86
Charge Pd	+0,204	-	+0,209	-	+0,188	-	+0,198	-

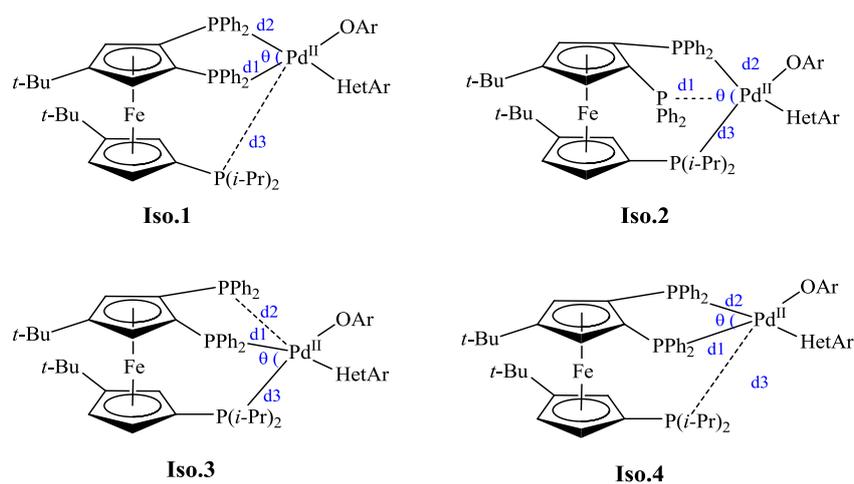


Figure 98 : structure des quatre isomères possibles

Les calculs DFT ont mis en évidence les modes de coordination tridentate du palladium de l'état de transition **RE.TS3**. Toutefois malgré nos efforts, aucune structure de diffraction de rayons X qui confirmerait ce type d'architecture n'a pu être obtenue pour la coordination du palladium avec le ligand **L8**.

Cependant, la synthèse par ailleurs dans le groupe (travaux de R. Smaliy et M. Beaupérin),<sup>88</sup> d'une polyphosphine ferrocénique hexadente, ayant une conformation en

<sup>88</sup> Smaliy, R. V. ; Beaupérin, M. ; Mielle, A. ; Richard, P. ; Cattey, H. Kostyuk, A. N. ; Hierso, J.-C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 9, 1347-1352.

"tabouret de piano" idéale, a permis d'obtenir une preuve expérimentale fondamentale du comportement labile de coordination tridente des polyphosphines à conformation contrôlée. Ainsi, comme indiquée en Figure 99, la coordination du ligand **L11** par traitement avec  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\mu\text{-Cl}]_2$  en présence de chlorure de fer (II) mène à un complexe ionique bis-palladium  $[\{\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\}_2\text{L11}][\text{FeCl}_4]$  (Figure 99)

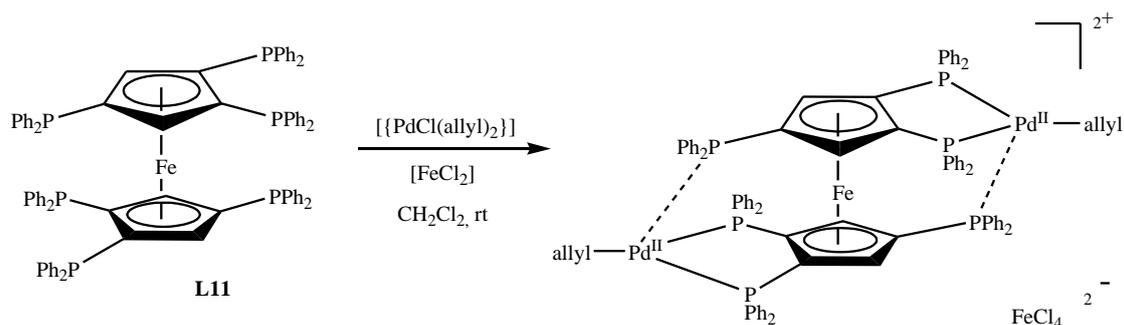


Figure 99 : coordination du palladium(II) sur le ligand hexaphosphine **L11**

La coordination du ligand bis-triphosphine **L11** au palladium(II) allylique, ayant une chélation homoannulaire, est accompagnée d'interactions secondaires Pd–P qui peuvent être de natures différentes dans un même cristal. L'étude de diffraction X (Figure 100) indique que deux types de complexes **A** et **B** coexistent dans une même maille cristalline, mais avec des différences notables.

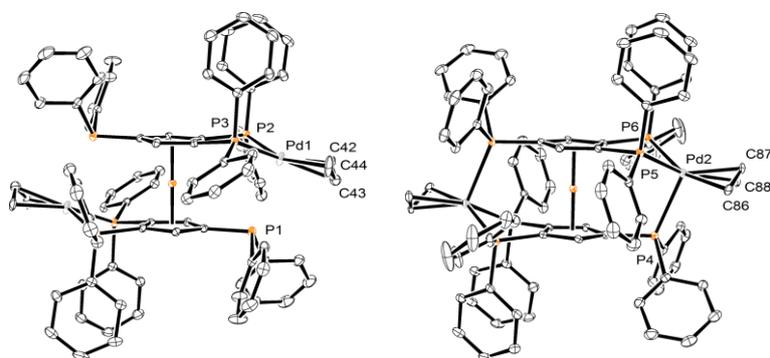


Figure 100 : conformères **A** (gauche) et **B** (droite) du complexe  $[\{\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\}_2\text{L11}][\text{FeCl}_4]$

Pour les deux conformères **A** et **B**, les sites de coordination du palladium sont symétriques de symétrie  $C_i$  (Figure 101). Bien que les liaisons P–Pd soient très similaires pour la paire homoannulaire coordinante (entre 2,305 Å et 2,349 Å), une distance Pd–P de 2,618 Å est observée pour le troisième phosphore dans l'isomère **B**, qui indique clairement la présence d'une interaction forte  $Pd_2/P_4$  qui n'existe pas dans l'isomère **A** pour lequel la distance Pd–P bien plus importante de 2,988 Å est observable. Ce phénomène est répétable et ne provient pas du "packing" cristallin, car par ailleurs aucune distance ou angle ne varie significativement.

L'existence d'une interaction forte dans le conformère **B** est incontestable, pendant les caractérisations par rayons X de la longue distance Pd–P, impliquant l'effet électro-donneur de la paire libre non liante, sont rares et sont souvent comprises entre 2,50 et 2,65 Å.<sup>89</sup>

On peut donc considérer que le conformère **B** est un modèle pertinent de l'état de transition **RE.TS3** défini précédemment.

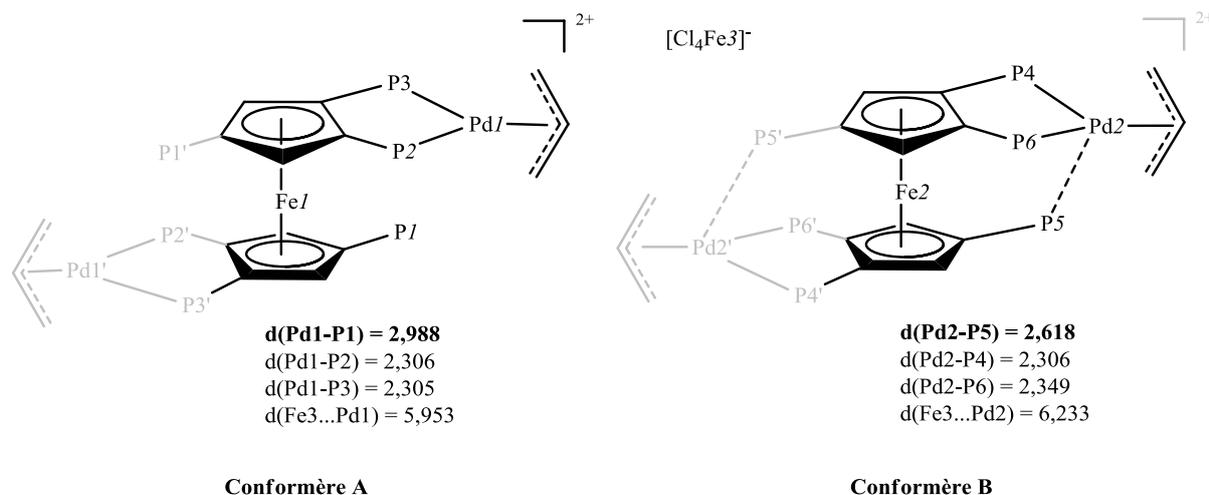


Figure 101 : distance des liaisons et interactions (Å) des conformères A et B

<sup>89</sup> a) Sava, X. ; Ricard, L. ; Mathey, F. ; Le Floch, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3159-3166, [Pd...P = 2,6076(8) Å].  
 b) Aizawa, S.-I. ; Iida, T. ; Sone, Y. ; Kawamoto, T. ; Funahashi, S. ; Yamada, S. ; Nakamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 91-97, [Pd...P = 2,637(18) Å]. c) Marinelli, J. R. ; Watson, D. A. ; Freckmann, D. M. M. ; Barder, T. E. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7102-7107, [Pd...P = 2.507(8) Å]. d) Mizuta, T. ; Miyaji, T. ; Katayama, T. ; Ushio, J. ; Kubo, K. ; Miyoshi, K. *Organometallics* **2009**, 28, 539-546, [Pd...P = 2,5031(13) Å].

On peut voir que même à l'état solide, la conformation du squelette ferrocénique permet une flexibilité au niveau du troisième atome de phosphore, qui lui permet d'interagir de façon labile avec un centre palladium(II), même fortement chélaté par une pince au phosphore.

## VII. Conclusion

L'éthérisation de phénols fonctionnalisés par des hétérocycles aromatiques catalysée au palladium n'avait pas bénéficié des études approfondies dédiées aux aromatiques dérivés du benzène. L'utilité et les performances des polyphosphines ferrocéniques étaient inconnues concernant le couplage C–O, jusqu'ici.

Ainsi, un système combinant le palladium et un ligand triphosphine ferrocénique efficace et relativement polyvalent, stable à l'air et facile à manipuler, a été mis au point pour la synthèse d'éthers d'aryle et d'hétéroaryle en utilisant 0,4 mol% de catalyseur au départ de chlorures hétéroaromatiques. En comparaison avec différentes méthodes courantes d'éthérisation, la charge de catalyseur est réduite d'un facteur cinq.<sup>65,66,69</sup> Ce système catalytique permet une éthérisation parfaitement sélective, propre et économique de substrats fonctionnalisés en position *ortho*, *méta* ou *para*, déficitaires ou même excédentaires en électrons. La majorité des composés synthétisés sont des motifs de base potentiels de produits actifs biologiquement, pharmaceutiques et phytosanitaires.

Ce système catalytique a cependant ses limites. Aucune réaction n'a pu être effectuée avec les 3-halogénures d'hétéroaryle, aussi bien les chlorures que les bromures. De plus, les chlorures d'hétéroaryle à cinq chaînons se sont montrés très difficiles à coupler. Seul, le 2-chloro-1,3-thiazole a mené à un résultat satisfaisant, encourageant pour déployer d'autres couplages (oxazoles, benzothiazoles, etc.).

L'étude présente a montré le potentiel des phosphines ferrocéniques tridentes ayant une conformation contrôlée comme auxiliaires catalytiques dans les réactions de formation de la liaison C–O. Les modélisations DFT démontrent que les phosphines ferrocéniques tridentes offrent de nouvelles voies pour l'élimination réductrice impliquant le troisième groupement phosphino. En particulier, la vitesse réactionnelle estimée pour la voie d'ER énergétiquement la plus favorable conduirait à un couplage catalytique plusieurs centaines de fois plus rapide que celles estimées pour les autres voies d'éliminations réductrices, calculées elles à partir de

complexes ayant des phosphines ferrocéniques similaires sans impliquer le groupe *diisopropylphosphino*. La possibilité du transfert du palladium vers une coordination hétéroannulaire impliquant le troisième phosphore stabilise un état de transition à basse énergie pour l'ER. Finalement les calculs DFT confirment aussi que la coordination tridente du Pd(0) est stabilisante pour le complexe correspondant de plusieurs dizaine de kJ/mol.

## VIII. Partie expérimentale

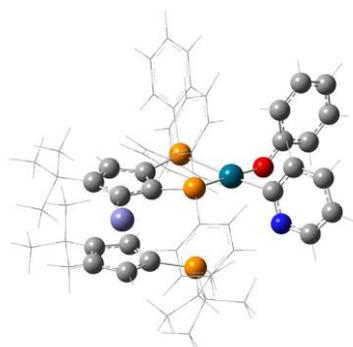
### VIII.1. Détails des calculs théoriques

Les calculs théoriques ont été effectués à la National University of Singapour, Department of Chemical and Biomolecular Engineering, par L. Cui et M. Saeys.

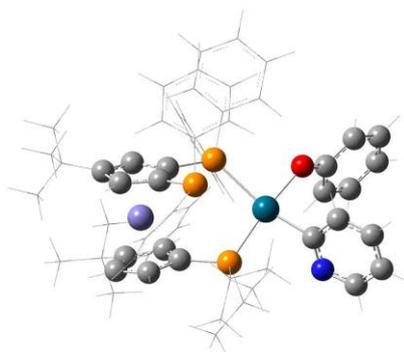
L'étape d'élimination réductrice formant la liaison C–O a été étudiée en utilisant la théorie de densité fonctionnelle (DFT) B3LYP mise en œuvre par le programme Gaussian 09. Une base LANL2DZ a été utilisée pour les atomes de fer et de palladium. Une base 6-31G(d) a été utilisée pour les autres éléments. L'optimisation des états intermédiaires et des états de transition a été exécutée avec l'algorithme de Berny. Les structures ont été confirmées pour un minimum local pour les états intermédiaires et pour les premiers points des états de transition. Les calculs de réaction intrinsèque sont liés aux états de transition avec des structures correctes des réactifs et des produits. Les effets de solvants ont été inclus en utilisant un modèle de solvation SMD avec le toluène comme solvant. Les énergies d'activation rapportées et les énergies de réaction correspondent aux différences d'énergie électronique de solvation. Les charges sur le centre palladium ont été calculées en utilisant une analyse naturelle des populations (NPA).

### VIII.2. Structures des intermédiaires et des états de transition

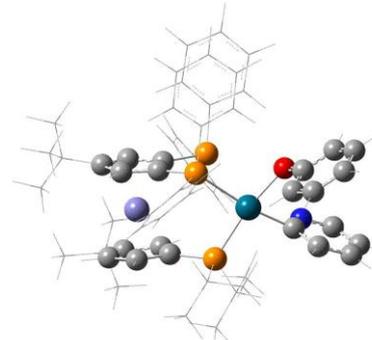
Structure : Iso.1



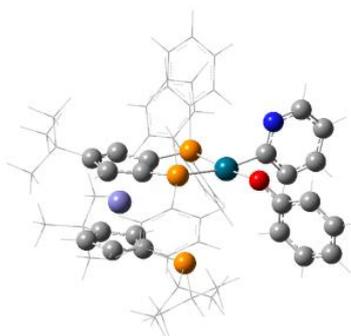
Structure : Iso.2



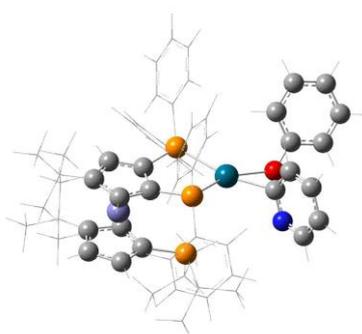
Structure : Iso.3



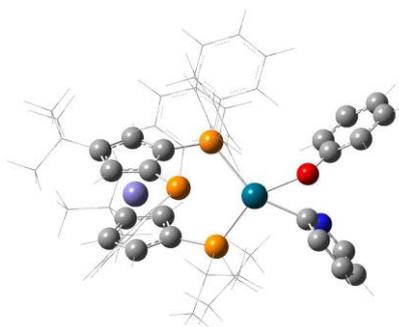
Structure : **Iso.4**



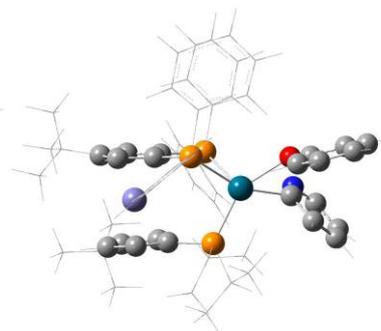
Structure : **RE.TS1**



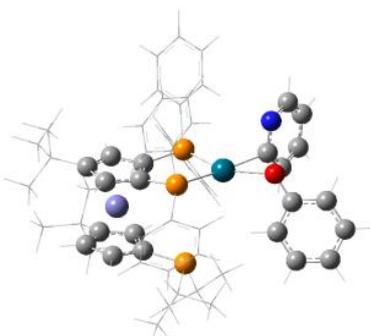
Structure : **RE.TS2**



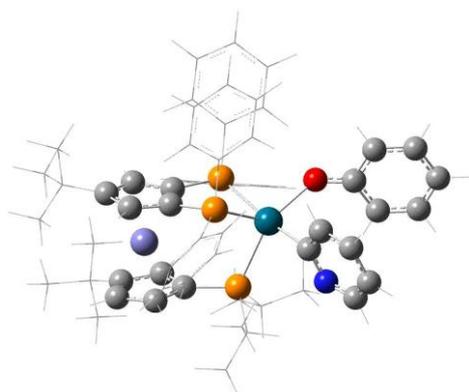
Structure : **RE.TS3**



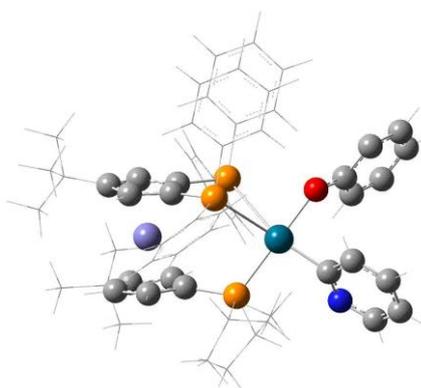
Structure : **RE.TS4**



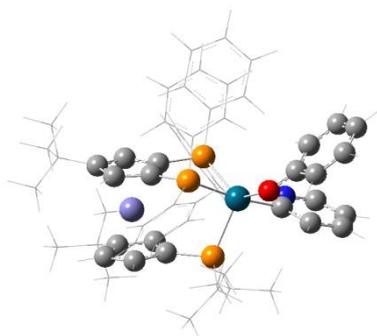
Structure : **Iso.TS<sub>1,2</sub>**



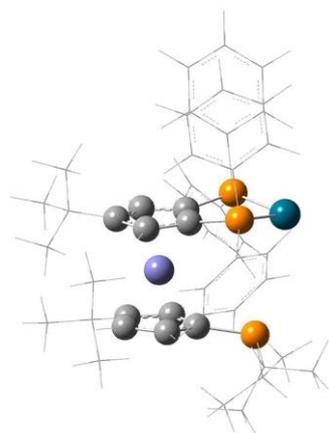
Structure : **Iso.TS<sub>2,3</sub>**



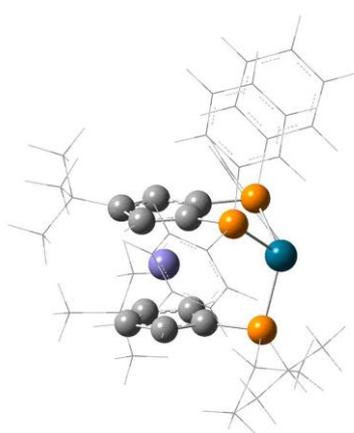
Structure : **Iso.TS<sub>3,4</sub>**



Structure : **P1**



Structure : **P**



### VIII.3. Synthèse et caractérisation du ligand **L8** 1,2-bis(diphénylphosphino)-1'-(diisopropylphosphino)-3',4-di-*tertio*-butyl ferrocène

A une suspension de  $\text{FeCl}_2$  (1,37 g, 10,8 mmol) dans 15 mL de THF est additionnée à  $-80^\circ\text{C}$  une solution de 1,2-bis(diphénylphosphino)-4-*tertio*-butylcyclopentadiényle lithium (5,60 g, 11,28 mmol) dans 20 mL de THF. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à un retour à température ambiante puis pendant deux heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à  $-80^\circ\text{C}$  et une solution de di-*isopropylphosphino*-3-*tertio*-butylcyclopentadiényle lithium (2,65 g, 10,85 mmol) dans 20 mL de THF est additionnée. Après l'addition, le mélange réactionnel est agité jusqu'à un retour à température ambiante, puis pendant une heure à température ambiante. Le THF est évaporé, le résidu est dissout dans 30 mL de toluène puis chauffé à reflux pendant 3 heures. Une solution marron est filtrée sur silice menant à un mélange de phosphines ferrocéniques. Le mélange est purifié par chromatographie sur colonne (gel d'alumine, h 30 cm, diamètre 5,5 cm) en utilisant un éluant toluène/heptane 3/2 pour séparer les phosphines ferrocéniques symétriques (di- et tétraphosphine), puis un éluant toluène/heptane 1/1 pour éluer la dernière fraction de ligand **L8** (2 g, 25 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,64-6,68 (m, 20H, H-Ph), 4,32-4,25-4,19-3,93-3,80 (s, 1H chacun, H-Cp), 1,28 (s, 9H, *t*-Bu), 1,20 (m, 2H, CH), 0,93 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 0,79 (s, 9H, *t*-Bu), 0,73 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 139,7-127,3 (m, 24C,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 106,6 (s, 1C, 4-Fc), 106,2 (s, 1C, 3'-Fc), 82,1 (dd, 1C, 1-Fc,  $^1J_{\text{CP}} = 51$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 12$  Hz), 79,8 (dd, 1C, 2-Fc,  $^1J_{\text{CP}} = 39$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 9$  Hz), 79,5 (d, 1C, 1'-Fc,  $^1J_{\text{CP}} = 57,0$  Hz), 72,1 (d, 1C, 3-Fc,  $^1J_{\text{CP}} = 12$  Hz), 71,3 (d, 1C, 5-Fc,  $^2J_{\text{CP}} = 9$  Hz), 69,6 (d, 1C, 2'-Fc,  $^2J_{\text{CP}} = 21$  Hz), 68,2 (s, 1C, 4'-Fc), 32,3-31,8 (s, 3C chacun,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23,3-21,2 (m, 2C chacun,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20,5-20,2 (m, 1C chacun).

RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -3,40 (s, 1'-Pi-Pr<sub>2</sub>), -24,38 (m, 1,2-PPh<sub>2</sub>).

Masse exacte  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : = 783,307, simulé = 783,309,  $\sigma = 0,0398$ , err = 3,0 ppm.

Analyse élémentaire  $\text{C}_{48}\text{H}_{57}\text{FeP}_3$  (782,73) théorique C 73,65, H 7,34 expérimentale C 73,25, H 7,01

Structure de rayons X et caractérisation :

Formule brute :  $C_{48}H_{57}FeP_3$

Masse molaire (g/mol): **782,7**

Température (K): **115(2)**

Système cristallin : **Monoclinique**

Groupe spatial : **P 2<sub>1</sub>/c**

a (Å) : **10,9039(2)**

b (Å) : **19,1076(3)**

c (Å) : **21,2153(3)**

$\beta$  (°) : **107,468(1)**

Volume (Å<sup>3</sup>) : **4216,31(12)**

Z : **4**

F(000): **1664**

D<sub>calc</sub> (g/cm<sup>3</sup>) : **1,233**

$\lambda$  (Å) : **0,71073**

$\mu$  (mm<sup>-1</sup>) : **0,504**

$\sin(\theta) / \lambda$  max (Å<sup>-1</sup>) : **0,65**

Index ranges: **h: -14; 14; k: -24; 24; l: -27; 27**

Reflections Collected (RC) : **17825**

Independent RC (= IRC) : **9592 [R(int) = 0,0288]**

IRCGT = RC and [I > 2 $\sigma$ (I)] : **8328**

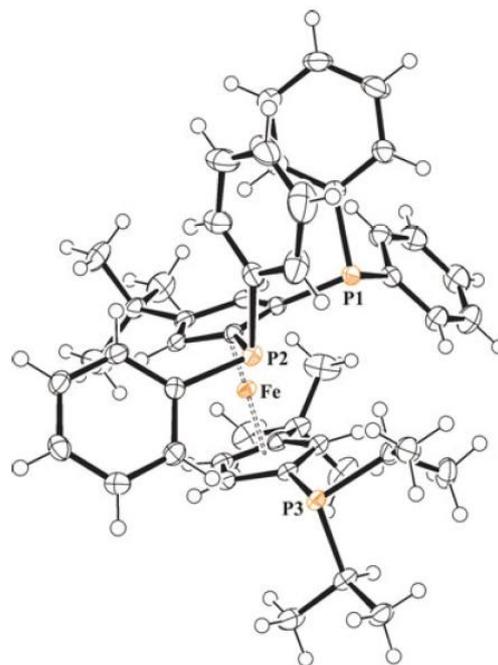
Data / restraints / parameters: **9592 / 0 / 479**

Final R indices [I > 2 $\sigma$ (I)]: **R1<sup>a</sup> = 0,0435, wR2<sup>b</sup> = 0,0858**

Indices R : **R1<sup>a</sup> = 0,0535, wR2<sup>b</sup> = 0,0909**

Goodness-of-fit<sup>c</sup> on F<sup>2</sup>: **1,080**

Largest diff. peak and hole (e.Å<sup>-3</sup>) : **0,383 and -0,293**



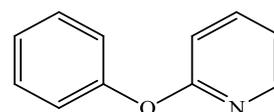
#### VIII.4. Mode opératoire général pour les réactions de couplage

Le dérivé du phénol (2 mmol, 1 eq.), le dérivé halogéné hétéroaromatique (2 mmol, 1 eq.),  $[PdCl(\eta^3-C_3H_5)]_2$  (0,004 mmol, 0,2 mol%), ligand (0,008 mmol, 0,4 mol%) et  $K_3PO_4$  (4 mmol, 2 eq.) sont introduits dans un tube de Schlenk, équipé d'un barreau magnétique. Le tube de Schlenk est purgé plusieurs fois avec de l'argon. 5 mL de toluène distillé sont additionnés dans le tube de Schlenk. Le tube de Schlenk, surmonté d'un réfrigérant, est placé dans un bain d'huile à 120 °C et les réactifs sont agités pendant 20 heures (temps de réaction non optimisé). Un échantillon du mélange réactionnel est analysé par chromatographie en phase

gazeuse couplée à la spectroscopie de masse pour déterminer la conversion et la sélectivité avant la purification. A température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans 5 mL d'éther diéthylique, filtré sur la célite et concentré. La purification s'effectue par colonne chromatographique.

### VIII.5. Caractérisation des produits issus de la réaction de couplage

#### 2-phénoxyypyridine **3a** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO (171,20 g/mol)



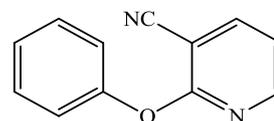
La réaction du phénol (188 mg, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu$ L, 2 mmol) mène au 2-phénoxyypyridine avec un rendement de 98 % (huile brune, 337 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,22 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5,1 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz), 7,68 (m, 1H, <sup>3</sup>J = 9,3 Hz, <sup>4</sup>J = 7,2 Hz), 7,42 (m, 2H, <sup>3</sup>J = 5,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz), 7,17 (q, 2H, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz), 7,14 (t, 1H, <sup>4</sup>J = 0,9 Hz), 7,0 (qd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, <sup>4</sup>J = 4,8 Hz), 6,91 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 0,6 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 163,8, 152,2, 149,8, 139,5, 129,7, 124,7, 121,1, 118,5, 111,5.

Masse exacte [M+H]<sup>+</sup> = 172,0761, simulé = 172,0757 ( $\delta$  = 0,010, err = -2,5 ppm), [M+Na]<sup>+</sup> = 194,0568, simulé = 194,0576 ( $\delta$  = 0,002, err = 4,2 ppm)

#### 3-cyano-2-phénoxyypyridine **3b** C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O (196,21 g/mol)



La réaction du phénol (188 mg, 2 mmol) et du 2-chloro-3-cyanopyridine (277 mg, 2 mmol) mène au 3-cyano-2-phénoxyypyridine avec un rendement de 99 % (solide brun, 389 mg).

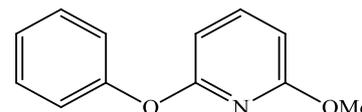
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,31 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4,9 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz), 8,0 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz), 7,45 (tt, 2H, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz), 7,28 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz), 7,19 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz), 7,09 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 2,5 Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 163,7, 152,5, 151,5, 143,5, 129,7, 125,8, 121,6, 118,0, 114,8, 97,8.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 219,0519$ , simulé = 219,0529 ( $\delta = 0,012$ , err = 4,6 ppm)

Point de fusion : 110 °C

**6-méthoxy-2-phénoxy-pyridine 3c**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (201,22 g/mol)



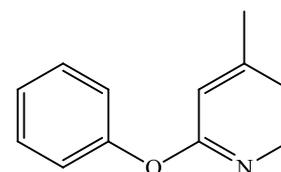
La réaction du phénol (190 mg, 2 mmol) et 2-chloro-6-méthoxy-pyridine (240  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 6-méthoxy-2-phénoxy-pyridine avec un rendement de 88 % (huile brune, 300 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,22 (ddd, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz,  $^5J = 0,9$  Hz), 7,68 (m, 1H,  $^3J = 9,3$  Hz,  $^4J = 7,2$  Hz,  $^5J = 2,1$  Hz), 7,42 (m, 2H,  $^3J = 5,4$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz), 7,17 (q, 2H,  $^4J = 1,2$  Hz), 7,14-7,00 (m, 1H), 6,91 (dt, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz), 3,81 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 163,9, 148,4, 141,4, 140,5, 129,6, 116,3, 109,1, 101,5, 54,0.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 224,0671$ , simulé = 224,0682 ( $\delta = 0,094$ , err = 4,9 ppm).

**2-phénoxy-4-picoline 3d**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$  (185,23 g/mol)



La réaction du phénol (188 mg, 2 mmol) et du 2-chloro-4-picoline (170  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-phénoxy-4-picoline avec un rendement de 46 % (huile incolore, 171 mg).

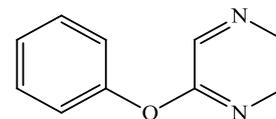
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,24 (d, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz), 7,39 (tt, 1H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz), 7,22 (m, 1H), 7,17 (t, 1H,  $^4J = 0,6$  Hz), 7,11 (dd, 1H,  $^3J = 5,4$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz), 7,04 (dd, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz), 6,84 (dt, 2H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 1,1$  Hz), 2,34 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 156,5, 151,4, 150,8, 149,1, 129,5, 125,0, 123,6, 120,0, 115,6, 20,8.

Masse exacte  $[M+Na]^+ = 208,0723$ , simulé = 207,0733 ( $\delta = 0,009$ , err = 4,6ppm).

**2-phénoxyypyrazine 5**  $C_{10}H_8N_2O$  (172,19 g/mol)

La réaction du phénol (189 mg, 2 mmol) et du 2-chloropyrazine (180  $\mu$ L, 2 mmol) mène au 2-phénoxyypyrazine avec un rendement de 95 % (huile brune, 320 mg).



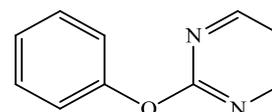
RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,43 (d, 1H,  $^4J = 1,3$  Hz), 8,27 (d, 1H,  $^3J = 2,7$  Hz), 8,13 (dd, 1H,  $^3J = 2,7$  Hz,  $^4J = 1,4$  Hz), 7,44 (tt, 2H,  $^3J = 7,4$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,26 (tt, 2H,  $^3J = 7,9$  Hz,  $^4J = 1,1$  Hz), 7,18 (m, 1H).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 160,4, 152,9, 141,3, 138,2, 135,7, 129,9, 125,6, 121,3.

Masse exacte  $[M+H]^+ = 173,0715$ , simulé = 173,0709 ( $\delta = 0,067$ , err = -4,5 ppm),  $[M+Na]^+ = 195,0525$ , simulé = 195,0529 ( $\delta = 0,011$ , err = 1,8 ppm).

**2-phénoxyypyrimidine 7**  $C_{10}H_8N_2O$  (172,19 g/mol)

La réaction du phénol (189 mg, 2 mmol) et du 2-chloropyrimidine (230 mg, 3 mmol) mène au 2-phénoxyypyrimidine avec un rendement de 99 % (solide blanc, 398 mg).



RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,56 (d, 2H,  $^3J = 4,8$  Hz), 7,44 (tt, 2H,  $^3J = 7,4$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,26 (dt, 1H,  $^3J = 6,8$  Hz,  $^4J = 1,1$  Hz), 7,20 (m, 2H), 7,03 (t, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz).

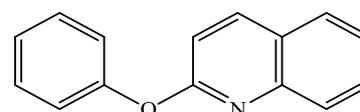
RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 165,4, 159,7, 152,9, 129,7, 125,5, 121,7, 116,1.

Masse exacte  $[M+H]^+ = 173,0716$ , simulé = 173,0709 ( $\delta = 0,004$ , err = -3,6 ppm),  $[M+Na]^+ = 195,0523$ , simulé = 195,0529 ( $\delta = 0,009$ , err = 3,2 ppm)

Point de fusion : 89 °C.

**2-phénoxyquinoléine 9**  $C_{15}H_{11}NO$  (221,26 g/mol)

La réaction du phénol (190 mg, 2 mmol) et du 2-chloroquinoléine (0,327 g, 2 mmol) mène au 2-phénoxyquinoléine avec un rendement de 90 % (solide brun, 398 mg).



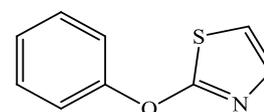
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,09 (d, 1H,  $^3J = 8,7$  Hz), 7,78 (d, 1H,  $^3J = 8,9$  Hz), 7,73 (dd, 1H,  $^3J = 8$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz), 7,59 (qd, 1H,  $^3J = 6,9$  Hz,  $^4J = 1,5$  Hz), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,26-7,21 (m, 3H), 6,91 (dt, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 160,6, 152,9, 145,4, 138,7, 128,7, 128,5, 126,9, 126,3, 124,7, 123,8, 123,6, 120,4, 111,7.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 244,0701$ , simulé = 244,0733 ( $\delta = 0,007$ , err = 13,0 ppm).

Point de fusion : 68 °C.

**2-phénoxy-1,3-thiazole 11**  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NOS}$  (177,23 g/mol)



La réaction du phénol (186 mg, 2 mmol) et du 2-chlorothiazole (184  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-phénoxy-1,3-thiazole avec un rendement de 61 % (huile brune, 216 mg).

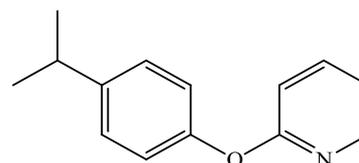
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,42-7,36 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 3H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 155,7, 141,5, 130,0, 129,6, 120,6, 115,3.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 178,0316$  simulé = 178,0321 ( $\delta = 0,003$ , err = 3,0 ppm).

**2-(4-isopropylphénoxy)pyridine 11a**  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$  (213,28 g/mol)

La réaction entre 4-isopropylphénol (273 mg, 2 mmol) et 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(4-isopropylphénoxy)pyridine (huile brune, 387 mg) avec un rendement de 61 %. 4-isopropylphénol peut être difficile à éliminer même après plusieurs purifications sur colonne.



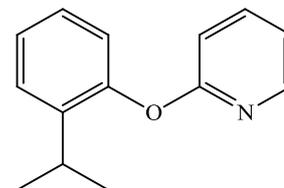
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,23 (dd, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,67 (m, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz), 7,35 (m, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 7,23 (m, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 7,08 (dt, 2H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 6,77 (dt, 2H,  $^3J = 8,7$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 2,85 (sept., 1H,  $^3J = 6,9$  Hz), 1,22 (d, 3H,  $^3J = 6,9$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 164,0, 152,0, 147,8, 139,4, 127,7, 120,9, 118,3, 116,0, 111,3, 33,6, 24,3.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 236,1031$ , simulé = 236,1046 ( $\delta = 0,008$ , err = 6,2 ppm).

**2-(2-isopropylphénoxy)pyridine 11b**  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$  (213,28 g/mol)

La réaction du 2-isopropylphénol (270  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(2-isopropylphénoxy)pyridine avec un rendement de 75 % (huile jaune, 417 mg).



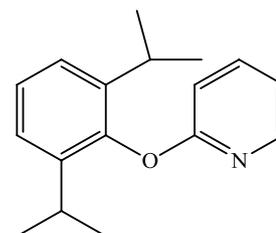
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,21 (dd, 1H,  $^3J = 4,9\text{Hz}$ ,  $^4J = 1,5\text{Hz}$ ), 7,67 (qd, 1H,  $^3J = 7,2\text{Hz}$ ,  $^4J = 1,9\text{Hz}$ ), 7,38 (m, 1H,  $^3J = 4,8\text{Hz}$ ), 7,22 (m, 3H), 6,98 (m,  $^3J = 4,9\text{Hz}$ ), 6,84 (m, 1H,  $^3J = 8,3\text{Hz}$ ), 3,22 (sept., 1H,  $^3J = 6,9\text{Hz}$ ), 1,21 (d, 6H,  $^3J = 6,9\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 163,2, 150,1, 146,8, 139,8, 138,3, 126,0, 125,8, 124,4, 120,9, 117,0, 109,6, 26,15, 22,0.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 236,1027$ , simulé = 237,1046 ( $\delta = 0,008$ , err = 8,1 ppm).

**2-(2,6-diisopropylphénoxy)pyridine 11c**  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$  (255,36 g/mol)

La réaction du 2,6-diisopropylphénol (370  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(2,6-diisopropylphénoxy)pyridine avec un rendement de 55 % (huile mauve, 281 mg).

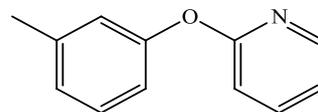


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,16 (ddd, 1H,  $^3J = 5,1\text{Hz}$ ,  $^4J = 2,1\text{Hz}$ ,  $^5J = 0,9\text{Hz}$ ), 7,64 (qd, 1H,  $^3J = 7,2\text{Hz}$ ,  $^4J = 1,8\text{Hz}$ ), 7,22 (m, 3H), 6,92 (qd, 1H,  $^3J = 4,8\text{Hz}$ ,  $^4J = 0,6\text{Hz}$ ), 6,79 (dd, 1H,  $^3J = 8,1\text{Hz}$ ,  $^4J = 0,6\text{Hz}$ ), 3,01 (sept., 2H,  $^3J = 6,7\text{Hz}$ ), 1,50 (d, 12H,  $^3J = 6,7\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 164,2, 147,9, 147,7, 141,4, 139,2, 126,1, 124,2, 117,6, 109,6, 27,2, 23,3.

Masse exacte  $[M+H]^+ = 256,1705$ , simulé = 256,1696 ( $\delta = 0,005$ , err = -3,5 ppm)

**2-(3-méthylphénoxy)pyridine 11d**  $C_{12}H_{11}NO$  (185,26 g/mol)



La réaction du *m*-crésol (210  $\mu$ L, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu$ L, 2 mmol) mène au 2-(3-méthylphénoxy)pyridine avec un rendement de 52 % (huile incolore, 192 mg).

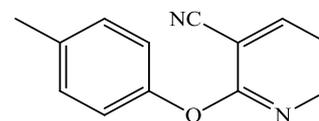
RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,22 (ddd, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz), 7,67 (qd, 1H,  $^3J = 7,2$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz), 7,28 (t, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,05-6,95 (m, 4H), 6,90 (dt, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 2,37 (s, 3H).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 163,9, 154,1, 147,6, 139,9, 139,7, 129,5, 125,7, 121,7, 118,4, 118,1, 111,5, 21,35.

Masse exacte  $[M+H]^+ = 186,0920$ , simulé = 186,0913 ( $\delta = 0,005$ , err = -3,5 ppm)

**3-cyano-2-(4-méthylphénoxy)pyridine 12a**  $C_{13}H_{10}N_2O$  (210,23 g/mol)

La réaction du *p*-crésol (217 mg, 2 mmol) et du 2-chloro-3-cyanopyridine (277 mg, 2 mmol) mène au 3-cyano-2-(4-méthylphénoxy)pyridine avec un rendement de 92 % (solide orange, 386 mg).



RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,20 (dd, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz), 7,85 (dd, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz), 7,13 (d, 2H,  $^3J = 8,1$  Hz), 6,96 (m, 3H,  $^3J = 5,7$  Hz), 2,30 (s, 3H).

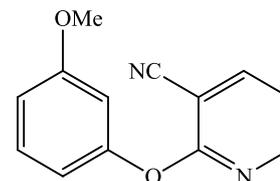
RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162,9, 150,5, 149,2, 142,4, 134,4, 128,8, 120,3, 116,9, 114,1, 96,6, 19,4.

Masse exacte  $[M+H]^+ = 211,0828$ , simulé = 211,0866 ( $\delta = 0,086$ , err = 17,8 ppm),  $[M+Na]^+ = 233,0643$ , simulé = 233,0685 ( $\delta = 0,003$ , err = 18 ppm).

Point de fusion : 108-109 °C

**3-cyano-2-(3-méthoxyphénoxy)pyridine 12b** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (226,24 g/mol)

La réaction du 3-méthoxyphénol (220 µL, 2 mmol) et du 2-chloro-3-cyanopyridine (277 mg, 2 mmol) mène au 3-cyano-2-(3-méthoxyphénoxy)pyridine avec un rendement de 98 % (huile brune, 443 mg).



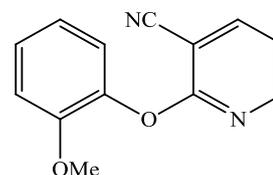
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,33 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz), 8 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz), 7,33 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz), 7,09 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 5 Hz), 6,80 (td, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz, <sup>5</sup>J = 0,7 Hz), 6,75 (m, 2H), 3,81 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 163,6, 160,8, 153,5, 151,6, 143,5, 130,0, 122,2, 118,1, 113,7, 111,6, 107,7, 97,8, 55,4.

Masse exacte [M+Na]<sup>+</sup> = 249,0622, simulé = 249,0634 (δ = 0,009, err = 5,1 ppm)

**3-cyano-2-(2-méthoxyphénoxy)pyridine 12c** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (226,24 g/mol)

La réaction du 2-méthoxyphénol (0,245 g, 2 mmol) et du 2-chloro-3-cyanopyridine (0,275 mg, 2 mmol) mène au 3-cyano-2-(2-méthoxyphénoxy)pyridine avec un rendement de 92 % (solide brun, 416 mg).



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,26 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,4-6,9 (m, 5H), 3,74 (s, 3H).

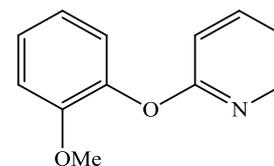
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 163,7, 152,9, 151,5, 143,2, 141,5, 126,9, 122,9, 121,0, 117,7, 114,9, 112,9, 97,1, 55,9.

Masse exacte [M+Na]<sup>+</sup> = 249,0626, simulé = 249,0634 (δ = 0,011, err = 3,3 ppm).

Point de fusion : 120 °C.

**2-(2-méthoxyphénoxy)pyridine 11e** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (201,23 g/mol)

La réaction du 2-méthoxyphénol (220 µL, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190 µL, 2 mmol) mène au 2-(2-méthoxyphénoxy)pyridine avec un rendement de 59 % (solide rose, 238 mg).



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,16 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 5 Hz, <sup>4</sup>J = 2 Hz, <sup>5</sup>J = 0,7 Hz), 7,66 (qd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, <sup>4</sup>J = 2 Hz), 7,20 (qd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,7 Hz), 7,14 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 7,03 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz), 6,99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz), 6,97 (m, 1H), 6,9 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, <sup>4</sup>J = 0,8 Hz), 3,77 (s, 3H).

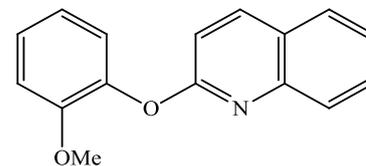
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 163,7, 151,8, 147,4, 142,6, 139,3, 126,0, 123,1, 121,1, 118,0, 113,0, 110,7, 55,9.

Masse exacte [M+Na]<sup>+</sup> = 224,0655, simulé = 224,0682 (δ = 0,002, err = 12,1 ppm)

Point de fusion : 95-96 °C.

**2-(2-méthoxyphénoxy)quinoléine 13** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (251,29 g/mol)

La réaction du 2-méthoxyphénol (220 µL, 2 mmol) et du 2-chloroquinoléine (327 mg, 2 mmol) mène au 2-(2-méthoxyphénoxy)quinoléine avec un rendement de 85 % (solide brun, 427 mg).



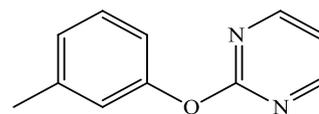
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,25 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz), 7,91 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz), 7,74 (qd, 1H, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 7,55 (qd, 1H, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 3,91 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 160,6, 150,9, 145,4, 141,6, 138,5, 128,6, 126,8, 126,3, 124,9, 124,6, 123,5, 122,3, 120,0, 112,0, 111,0, 55,0.

Masse exacte [M+Na]<sup>+</sup> = 274,0809, simulé = 274,0838 (δ = 0,007, err = 10,6 ppm)

Point de fusion : 139-140 °C.

**2-(3-méthylphénoxy)pyrimidine 14a** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (186,21 g/mol)



La réaction du *m*-crésol (210 μL, 2 mmol) et du 2-chloropyrimidine (229 mg, 2 mmol) mène au 2-(3-méthylphénoxy)pyrimidine avec un rendement de 95 % (solide blanc, 354 mg).

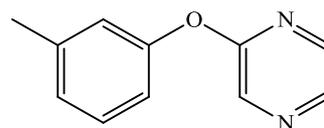
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,55 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz), 7,31 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz), 7 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz), 7-6,8 (m, 3H), 2,63 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 165,5, 159,7, 152,8, 139,9, 129,0, 126,4, 122,2, 118,6, 116,1, 21,4.

Masse exacte [M+Na]<sup>+</sup> = 209,0666, simulé = 209,0685 (δ = 0,005, err = 9,0 ppm)

Point de fusion : 83-84 °C

**2-(3-méthylphénoxy)pyrazine 14b** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (186,21 g/mol)



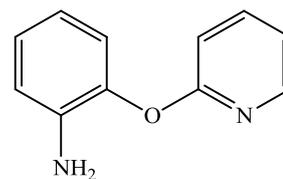
La réaction *m*-crésol (210 μL, 2 mmol) et du 2-chloropyrazine (180 μL, 2 mmol) mène au 2-(3-méthylphénoxy)pyrazine avec un rendement de 88 % (huile brune, 327 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,32 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>5</sup>J = 0,6 Hz), 7,10 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz), 6,98 (d, 1H, <sup>5</sup>J = 0,6 Hz), 6,62 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz), 2,38 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 155,8, 152,9, 141,5, 140,2, 137,9, 135,5, 129,6, 126,4, 121,8, 118,2, 21,4.

Masse exacte [M+Na]<sup>+</sup> = 209,0686, simulé = 209,0685 (δ = 0,001, err = 0,3 ppm)

**2-(2-aminophénoxy)pyridine 15** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (186,22 g/mol)



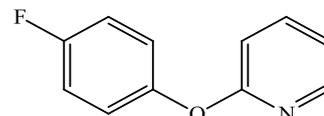
La réaction du 2-aminophénol (218 mg, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190 μL, 2 mol) mène au 2-(2-aminophénoxy)pyridine avec un rendement de 60 % (huile brune, 337 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,05 (dd, 1H,  $^3J = 4,6$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,51 (qd, 1H,  $^3J = 7,2$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,06 (dd, 2H,  $^3J = 4,6$  Hz,  $^4J = 0,8$  Hz), 6,96 (d, 1H,  $^3J = 6,7$  Hz), 6,83 (m, 1H, H-4'), 6,72 (d, 1H,  $^3J = 2,9$  Hz), 6,68 (d, 1H,  $^3J = 6,9$  Hz), 6,5 (s large, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 154,9, 148,2, 144,5, 137,6, 127,8, 124,4, 121,1, 118,8, 118,6, 112,8, 109,4.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 187,0859$ , simulé = 187,0866 ( $\delta = 0,004$ , err = 3,6 ppm)

**2-(4-fluorophénoxy)pyridine 16**  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NOF}$  (189,19 g/mol)



La réaction du 4-fluorophénol (227 mg, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mol) mène au 2-(4-fluorophénoxy)pyridine avec un rendement de 96 % (huile jaune, 328 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,22 (ddd, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz,  $^5J = 0,9$  Hz), 7,68 (qd, 1H,  $^3J = 9,3$  Hz,  $^4J = 7,2$  Hz,  $^5J = 2,1$  Hz), 7,10-7,07 (m, 4H), 7,00 (qd, 1H,  $^3J = 7,2$  Hz,  $^4J = 4,8$  Hz,  $^5J = 0,9$  Hz), 6,91 (dt, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz).

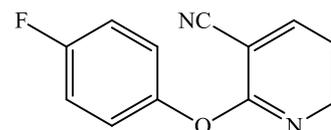
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,2, 159,1, 151,8 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 197$  Hz), 147,6, 139,6, 122,7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8$  Hz), 118,6, 116,4 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 20$  Hz), 111,4.

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -118,5.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 190,0662$ , simulé = 190,0663 ( $\delta = 0,001$ , err = 0,4 ppm),  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 212,0474$ , simulé = 212,0482 ( $\delta = 0,009$ , err = 4,1 ppm)

**3-cyano-2-(4-fluorophénoxy)pyridine 17**  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{OF}$  (214,20 g/mol)

La réaction du 4-fluorophénol (0,227 g, 2 mmol) et du 2-chloro-3-cyanopyridine (278 mg, 2 mmol) mène au 3-cyano-2-(4-fluorophénoxy)pyridine avec un rendement de 98 % (solide brun, 419 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,31 (dd, 1H,  $^3J = 6,9$  Hz,  $^4J = 1,9$  Hz), 8,01 (dd, 1H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 1,9$  Hz), 7,19-7,08 (m, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162,6, 159,2 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 244$  Hz), 150,4, 147,2 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3$  Hz), 142,5, 122,15 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8$  Hz), 117,5, 115,4 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 23$  Hz), 113,6, 96,7.

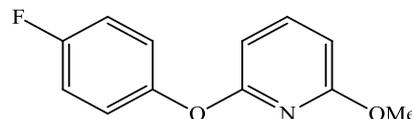
RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -116,8.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 215,0610$ , simulé = 215,0615 ( $\delta = 0,014$ , err = 2,5 ppm),  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 237,0420$ , simulé = 231,0435 ( $\delta = 0,008$ , err = 6,2 ppm).

Point de fusion : 100 °C.

**6-méthoxy-2-(4-fluorophénoxy)pyridine 18**  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{F}$  (219,21 g/mol)

La réaction du 4-fluorophénol (224 mg, 2 mmol) et du 2-chloro-6-méthoxypyridine (240  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 6-méthoxy-2-(4-fluorophénoxy)pyridine avec un rendement de 60 % (huile brune, 254 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,54 (t, 2H,  $^3J = 6$  Hz), 7,50 (t, 1H,  $^3J = 6$  Hz), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,89 (d, 1H,  $^3J = 6$  Hz), 6,65 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 3,93 (s, 3H).

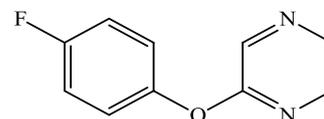
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162,4, 161,9 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 214$  Hz), 158,6, 150,0, 141,5, 122,7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 4,5$  Hz), 116,1 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 24$  Hz), 104,2, 101,3, 54,0.

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -118,7.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 242,0605$ , simulé = 242,0588 ( $\delta = 0,013$ , err = 7,2 ppm)

**2-(4-fluorophénoxy)pyrazine 19**  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{OF}$  (190,18 g/mol)

La réaction entre le 4-fluorophénol (226 mg, 2 mmol) et la 2-chloropyrazine (180  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) permet d'obtenir 2-(4-fluorophénoxy)pyrazine avec un rendement de 99 % (solide brun, 369 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,42 (d, 1H,  $^4J = 1,2$  Hz), 8,26 (d, 1H,  $^3J = 2,7$  Hz), 8,10 (dd, 1H,  $^3J = 2,7$  Hz,  $^4J = 1,4$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $^3J = 1,2$  Hz), 7,10 (m, 2H).

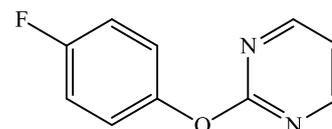
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,6, 159,25 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 134$  Hz), 148,7 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 2$  Hz), 141,0, 138,6, 135,8, 122,8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 9$  Hz), 116,4 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 23$  Hz).

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -117,1.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191,0608$ , simulé = 191,0615 ( $\delta = 0,004$ , err = 3,9 ppm)

Point de fusion : 99 °C.

**2-(4-fluorophénoxy)pyrimidine 20**  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{OF}$  (190,18 g/mol)



La réaction du 4-fluorophénol (227 mg, 2 mmol) et du 2-chloropyrimidine (230 mg, 2 mmol) mène au 2-(4-fluorophénoxy)pyrimidine avec un rendement de 89 % (solide brun, 338 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,56 (d, 2H,  $^3J = 4,7$  Hz), 7,20-7,10 (m, 4H), 7,05 (t, 1H,  $^3J = 4,7$  Hz).

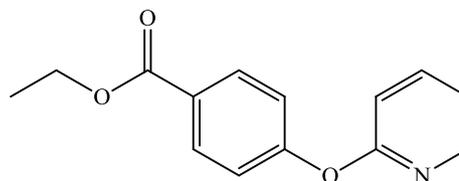
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 165,4, 160,0 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 243$  Hz), 158,4, 148,7, 123,1 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8$  Hz), 116,4 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 12$  Hz), 116,1.

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -117,4.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191,0614$ , simulé = 191,0615 ( $\delta = 0,001$ , err = 0,6 ppm)

Point de fusion : 92 °C.

**4-(pyridin-2-yloxy)benzoate d'éthyle 21**  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$   
(243,26 g/mol)



La réaction du 4-hydroxybenzoate d'éthyle (332 mg, 2 mmol) et de la 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 4-(pyridin-2-yloxy)benzoate d'éthyle avec un rendement de 84 % (huile orange, 408 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,21 (ddd, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz,  $^5J = 0,6$  Hz), 8,08 (dt, 2H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 2,4$  Hz), 7,72 (qd, 1H,  $^3J = 7,2$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,16 (dt, 2H,  $^3J =$

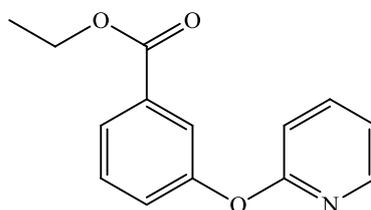
9 Hz,  $^4J = 2,4$  Hz), 7,04 (qd, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 6,96 (dt, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 4,36 (q, 2H,  $^3J = 7,2$  Hz), 1,38 (t, 3H,  $^3J = 7,2$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 166,0, 162,9, 158,2, 147,8, 139,9, 131,4, 126,5, 120,4, 119,3, 112,3, 60,9, 14,3.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244,0961$ , simulé = 244,0968 ( $\delta = 0,005$ , err = 2,8 ppm).

### 3-(pyridin-2-yloxy)benzoate d'éthyle **22** $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (243,26 g/mol)

La réaction du 3-hydroxybenzoate d'éthyle (335 mg, 2 mmol) et de la 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 3-(pyridine-2-yloxy)benzoate d'éthyle avec un rendement de 80 % (huile orange, 389 mg).



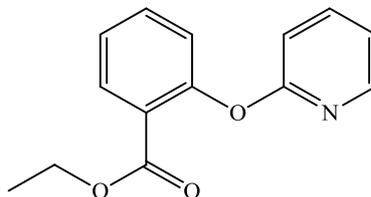
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,17 (m, 1H), 7,89 (dd, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz), 7,81 (t, 1H,  $^4J = 2,1$  Hz), 7,74 (m, 1H), 7,49-6,91 (m, 4H), 4,38 (q, 2H,  $^3J = 7$  Hz), 1,39 (t, 3H,  $^3J = 7$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 167,8, 163,1, 154,1, 147,65, 138,8, 131,5, 129,6, 125,8, 125,7, 122,2, 118,8, 111,8, 60,8, 14,3.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244,0959$ , simulé = 244,0968 ( $\delta = 0,010$ , err = 3,7 ppm).

### 2-(pyridin-2-yloxy)benzoate d'éthyle **23** $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (243,26 g/mol)

La réaction de l'hydroxybenzoate d'éthyle (336 mg, 2 mmol) et de la 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(pyridin-2-yloxy)benzoate d'éthyle avec un rendement de 21 % (huile verte pâle, 102 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,09 (ddd, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz,  $^5J = 0,6$  Hz), 8,00 (dd, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,68 (qd, 1H,  $^3J = 6,9$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,57 (qd, 1H,

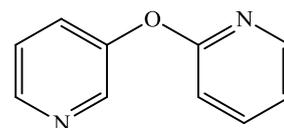
$^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,30 (t, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz), 7,20 (dd, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 6,95 (m, 2H), 4,14 (q, 2H,  $^3J = 7,2$  Hz), 1,09 (t, 3H,  $^3J = 7,2$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 165,4, 163,9, 152,8, 147,3, 139,3, 133,6, 131,8, 125,1, 124,8, 124,0, 117,9, 111,1, 60,9, 13,9.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 266,0801$ , simulé = 266,0788 ( $\delta = 0,005$ , err = -5,1 ppm)

**2,3'-oxybipyridine 24**  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$  (172,19 g/mol)

La réaction du 3-hydroxypyridine (190 mg, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2,3'-oxybipyridine avec un rendement de 90 % (huile rouge, 312 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,4 (dd, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 1,5$  Hz), 7,64 (td, 1H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz), 7,33 (dt, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz), 7,26-7,14 (m, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,8, 156,1, 146,4, 144,4, 138,8, 127,8, 127,8, 123,0, 118,2, 110,8.

Masse exacte  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 195,0534$ , simulé = 195,0529 ( $\delta = 0,004$ , err = 1,3 ppm)

## **Partie III : Synthèse des thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle**

## I. Introduction : importance des sulfures de diaryle

Le motif thioéther aromatique et hétéroatomique se retrouve souvent présent dans des molécules d'intérêt biologiques et pharmaceutiques. On peut citer, par exemple, certains médicaments contre l'inflammation, pour lutter contre le VIH, pour soulager l'asthme, la maladie d'Alzheimer, ou la maladie de Parkinson (Figure 102).<sup>1</sup>

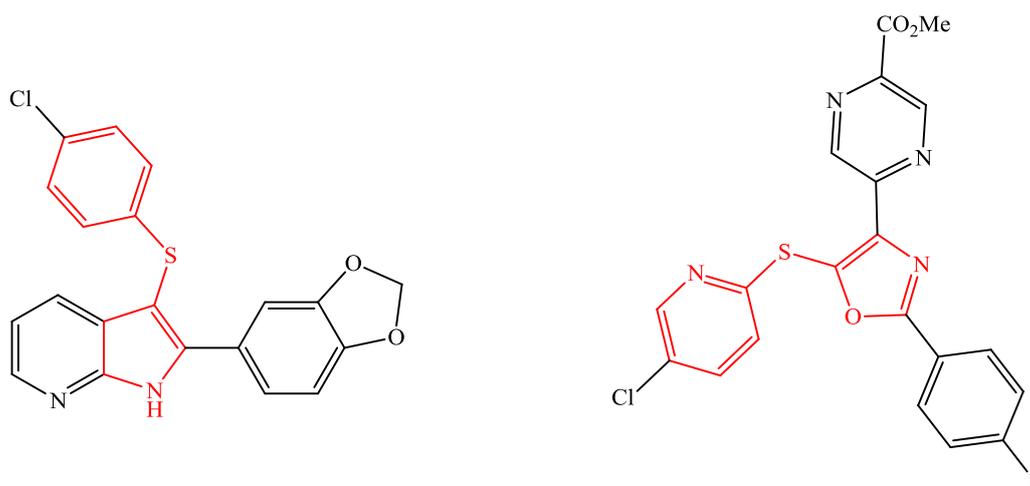
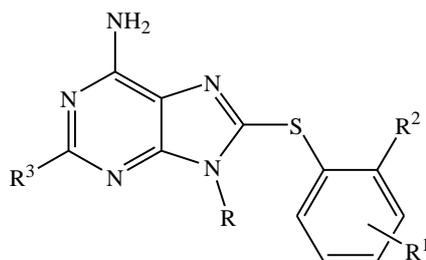


Figure 102 : familles des aza-indoles et des oxazolines pour le traitement de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer

Les sulfures de diaryle sont aussi des motifs constitutifs dans des familles d'antifongiques et d'anticancéreux.<sup>2</sup> Ainsi, Chiosis et coll. ont synthétisé des inhibiteurs du développement de cellules cancéreuses possédant un squelette thioéther d'aryle et hétéroaryle (Figure 103).

<sup>1</sup> a) Walj, A. M. ; Nantermet, P. G. ; Moore, K. P. ; Storr, R. A. ; Vassallo, L. ; Kreatsoulas, C. PCT Int. Appl. WO 2011140164 A1 201111110, **2011**. b) Chosbanian, H. ; Lin, L. S. ; Liu, P. ; Chioda, M. D. ; Devita, R. J. ; Nargund, R. P. ; Guo, Y. ; Hamill, T. ; Li, W. ; Henze, D. A. PCT Int. Appl. WO 20110942 A1 20110804, **2011**. c) Liu, G. ; Huth, J. R. ; Olejniczak, E. T. ; Mendoza, R. ; DeVries, P. ; Leitz, S. ; Reilly, E. B. ; Okasinski, G. F. ; Fesik, S. W. ; von Geldern, T. W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1202-1210.

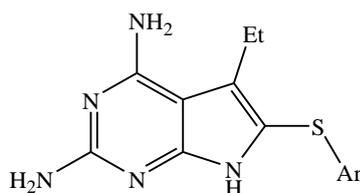
<sup>2</sup> a) Llauger, L. ; He, H. ; Kim, J. ; Aguirre, J. ; Rosen, N. ; Peters, U. ; Davis, P. ; Chiosis, G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2892-2905. b) Gangjee, A. ; Zeng, Y. ; Taljera, T. ; McGuire, J. J. ; Kisliuk, R. L. ; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3046-3053.



R = H, butyl, pent-4-ynyl  
 R<sup>1</sup> = 3-OMe, 4-OMe, 5-OMe, 4-Cl, 5-Cl, 6-Cl  
 R<sup>2</sup> = OMe, CH<sub>2</sub>OH, Cl, Br, I  
 R<sup>3</sup> = H, F

**Figure 103 : inhibiteurs du développement de cellules cancéreuses**

Queener et coll. ont développé des pyrimidines substituées par un groupement thiophénol possédant une activité anti-tumorale *in vitro* sur des souches de cellule de lignée leucémique avec des IC<sub>50</sub> comprises entre 0,066 et 32 μM (Figure 104).



Ar = 1-naphtyl, 2-naphtyl, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 8-quinoléine, 2,6-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-CO<sub>2</sub>HC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Figure 104 : dérivés de la pyrimidine possédant une activité anti-tumorale**

De plus, les sulfures de diaryle sont des précurseurs de sulfones et sulfoxydes qui sont alors obtenus par oxydation, et que l'on trouve aussi comme fragments de nombreux composés possédant une activité biologique.<sup>3</sup> L'oxydation d'un thioéther peut être effectuée à l'aide de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA, Figure 105). Ainsi, le développement des méthodes de préparation du motif thioéther de diaryle revêt un intérêt particulier.

<sup>3</sup> Sun, Z.-Y. ; Botros, E. ; Su, A.-D. ; Kim, Y. ; Wang, E. ; Baturay, N. Z. ; Kwon, C.-H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4160-4168.

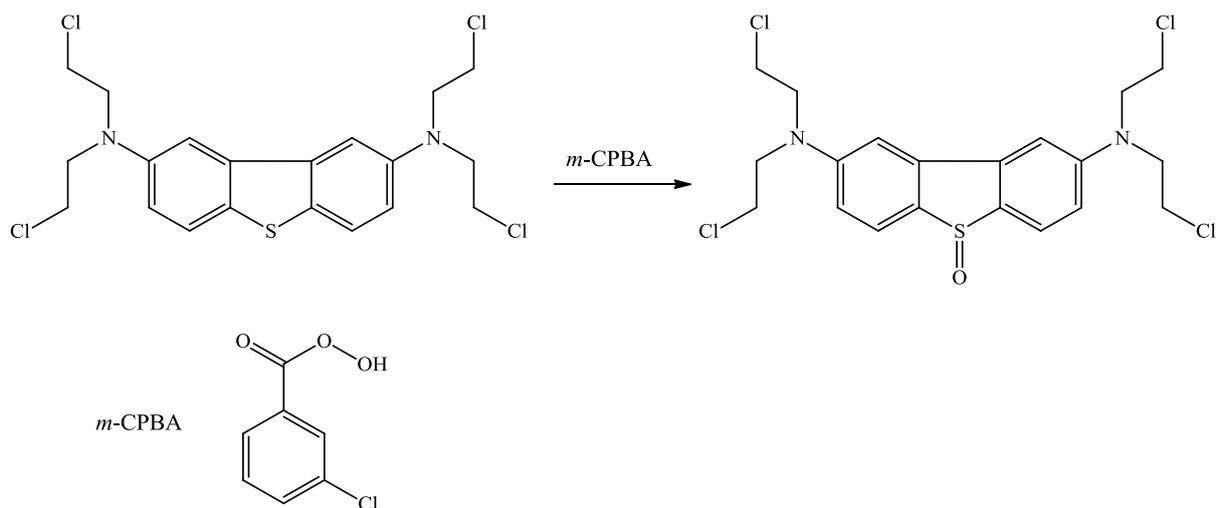


Figure 105 : obtention d'un sulfoxyde par oxydation d'un thioéther

Les thioéthers aromatiques sont aussi des motifs utilisés dans le domaine des matériaux. Par exemple, les poly(2,5-thiénylène sulfure) peuvent être de bons conducteurs s'ils sont traités avec du pentafluorure d'arsenic (Figure 106).<sup>4</sup>

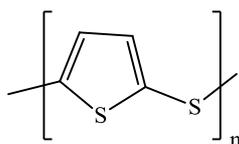


Figure 106 : poly(2,5-thiénylsulfure)

Le poly(phénylthioéther) (PPS) est un synthon de départ pour la préparation de fibres synthétiques. Il résiste aux attaques chimiques et thermiques (Figure 107). Le poly(phénylthioéther) peut être converti en semi-conducteur par oxydation ou en utilisant des additifs.<sup>5</sup>

<sup>4</sup> Jen, K.-Y. ; Benfaremo, N. ; Cava, M. P. ; Huang, W.-S. ; MacDiarmid, A. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 633-634.

<sup>5</sup> *Polymers High Temperature* (Eds D. Parker, J. Bussink, H. T. van de Grampel, G. W. Wheatley, E.-U. Dorf, E. Ostlinnig, K. Reinking), Wiley-VCH: Weinheim, **2002**.

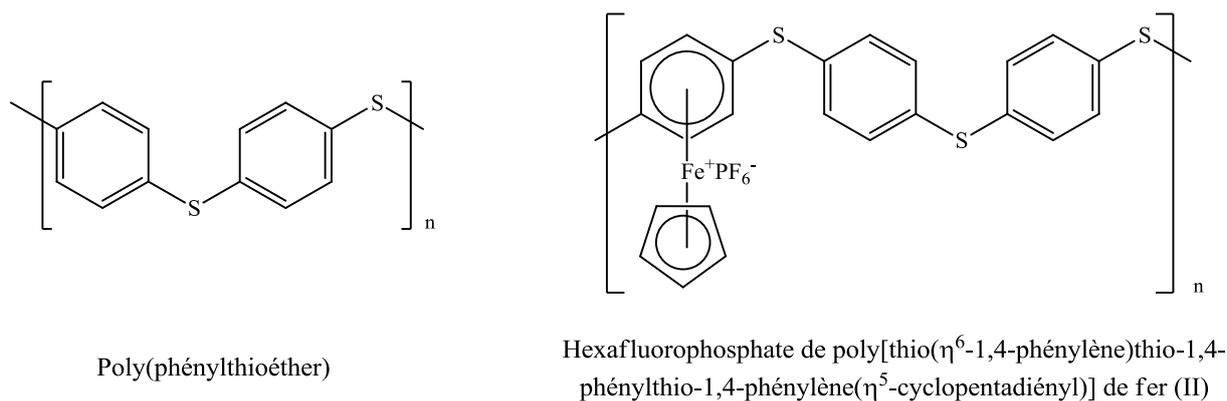


Figure 107 : exemples de poly(phénylthioéther)

Les thioéthers de diaryle peuvent être préparés de différentes manières, soit par voie organique (sulfuration, substitution nucléophile aromatique, réduction) et soit par voie organométallique en utilisant divers métaux de transition comme le nickel, le palladium, etc.<sup>6</sup>

## II. Synthèse de thioéthers de diaryle par voie organique

Jusqu'aux dernières années la synthèse de thioéthers de diaryle a été réalisée principalement par voie organique. Il existe plusieurs méthodes de préparation de ces composés qui sont brièvement décrites dans la suite.

### II.1. Sulfuration

La sulfuration permet la préparation de thioéthers par traitement de composés aromatiques avec du dichlorure de soufre  $\text{SCl}_2$  et un acide de Lewis (trichlorure d'aluminium  $\text{AlCl}_3$ ) (Figure 108). Il est possible d'utiliser d'autres agents soufrés comme le chlorure de soufre  $\text{S}_2\text{Cl}_2$ , le chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$  et le soufre  $\text{S}_8$ . Le chlorure de thionyle mène principalement à la synthèse du sulfoxyde de diaryle.

<sup>6</sup> a) Eichman, C. C. ; Stambuli, J. P. *Molecules* **2011**, *16*, 590-608. b) Beletskaya, I. P. ; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636. c) Bichler, P. ; Love, J. A. *Top. Organomet. Chem.* **2010**, *31*, 39-64.



Figure 108 : sulfuration d'un composé aromatique

Des thioéthers dissymétriques peuvent être obtenus par traitement d'un composé aromatique avec un chlorure de phénylsulfonium (ArSCI) en présence de trace de fer.<sup>7</sup>

## II.2. Substitution nucléophile aromatique

### II.2.a. A partir des sels de diazonium

Des sels d'aryldiazonium réagissent avec le dianion S<sup>2-</sup> afin de synthétiser des thioéthers de diaryle (Figure 109). Les sels d'aryldiazonium réagissent avec l'ion thiolate (aryl ou alkyl) afin d'obtenir des thioéthers dissymétriques. En présence de l'ion arylthiolate, les diazosulfures formés sont des intermédiaires qui peuvent dans certains cas être isolés.<sup>8</sup>

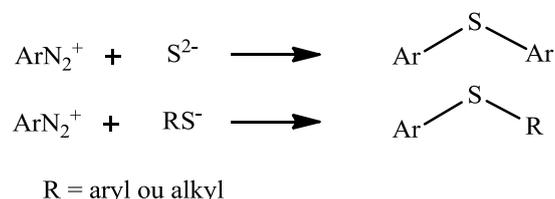


Figure 109 : préparation de thioéthers à partir de sels de diazonium

<sup>7</sup> Fujisaw, T. ; Kabori, T. ; Ohtuka, N. ; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 5071-5074.

<sup>8</sup> a) Abeywickrema, A. N. ; Beckwith, A. L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8227-8229. b) Price, C. C. ; Tsunawaki, S. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1867-1868.

## II.2.b. A partir des halogénures d'aryle

Des halogénures d'aryle réagissent avec des thiophénolates afin d'obtenir les thioéthers de diaryle recherchés (Figure 110).<sup>9</sup> Les halogénures d'aryle activés donnent généralement de bons résultats, mais le nombre de sous-produits est important. Divers réactifs mènent directement aux thiols aromatiques.<sup>10</sup>



Figure 110 : préparation de thioéthers à partir de bromures d'aryles

Des halogénures d'aryle non-activés peuvent aussi réagir avec les ions thiophénolates si un solvant aprotique polaire est utilisé, comme le diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO), la 1-méthylpyrrolidinone ou de l'hexaméthylphosphoramidate (HMPA).<sup>11</sup>

Les thioéthers de diaryle peuvent être aussi préparés en faisant réagir les iodures d'aryle désactivés avec les ions thiophénolates dans l'ammoniaque liquide sous irradiation.<sup>12</sup> Le mécanisme est probablement une substitution nucléophile aromatique  $\text{S}_{\text{N}}1$ .

En 2009, Sreedhar et coll. ont étudié la réaction de substitution nucléophile aromatique  $\text{S}_{\text{NAr}}$  d'une pyridine halogénée en C2 (bromo- et chloropyridines, les premières étant étonnamment plus réactives pour une  $\text{S}_{\text{NAr}}$ ) avec un thiol aromatique sans catalyseur et sans base (Figure 111).<sup>13</sup> L'absence de solvant ou l'utilisation de solvants polaires aprotiques tels que les éthers, la NMP, le DMSO et le DMF est inefficace. En revanche, les propriétés de polarité protique de l'eau semblent pouvoir promouvoir la réaction. Quelques fonctionnalisations simples sont tolérées. Les pyridines halogénées en C3 et l'utilisation de 2-chloropyridines désactivées (groupes donneurs Me, OMe,  $\text{NH}_2$ , etc.) sont des limitations du système. Les avantages de ce système sont son faible coût et une pollution moindre de

<sup>9</sup> *The Chemistry of the Thiol Group* (Eds M. E. Peach), Wiley: New-York, **1974**.

<sup>10</sup> Bienarz, C. ; Cornwell, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *34*, 939-942.

<sup>11</sup> a) Campbell, J. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1830-1833. b) Testaferri, L. ; Tiecco, M. ; Tingoli, M. ; Chianelli, D. ; Montanucci, M. *Synthesis* **1983**, *9*, 751-755. c) Bradshaw, J. S. ; South, J. A. ; Hales, R. H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2381-2383. d) Caruso, A. J. ; Colley A. M. Bryant, G. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 862-865. e) Shaw, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3728-3729. f) Cogolli, P. ; Maiolo, F. ; Testaferri, L. ; Tingoli, M. ; Tiecco, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2642-2646. g) Testaferri, L. ; Tingoli, M. ; Tiecco, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3099-3100. h) Suzuki, H. ; Abe, H. ; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1980**, 1363-1364.

<sup>12</sup> Bunnett, J. F. ; Creary, X. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3173-3174.

<sup>13</sup> Sreedhar, B. ; Reddy, P. S. ; Reddy, M. A. *Synthesis* **2009**, *10*, 1732-1738.

l'environnement. De bons résultats ont été obtenus avec des temps de réaction allant de 2 à 48 h en général.

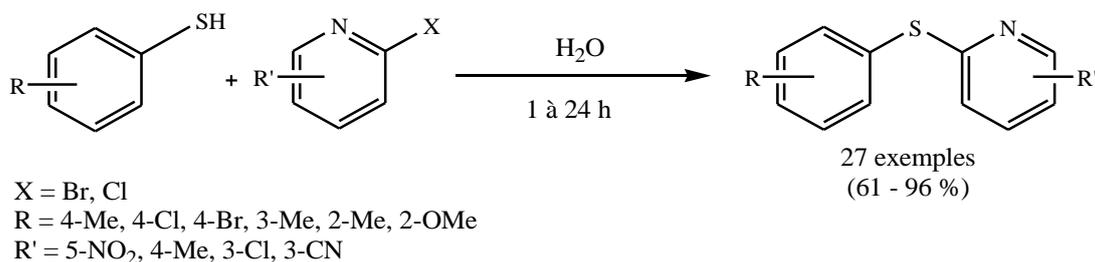


Figure 111 : substitution nucléophile aromatique sans catalyseur et sans base, dans l'eau

### II.3. Réduction de sulfoxydes et de sulfones

L'obtention des thioéthers de diaryle peut être réalisée par la réduction des sulfoxydes (Figure 112). Divers réactifs réducteurs peuvent être utilisés pour obtenir ces thioéthers, comme le tétrahydroaluminate de lithium LiAlH<sub>4</sub>, l'iodure d'hydrogène HI, l'hydrure de tributylétain Bu<sub>3</sub>SnH, MeSiCl<sub>3</sub>-NaI, la combinaison dihydrogène/palladium sur charbon actif, NaBH<sub>4</sub>-NiCl<sub>2</sub> ou bien SiO<sub>2</sub>/SOCl<sub>2</sub>.<sup>14</sup>

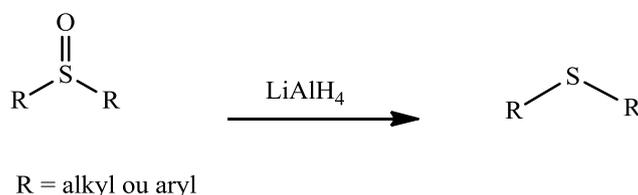


Figure 112 : réduction des sulfoxydes

La réduction des sulfones par l'hydrure de *diisobutylaluminium* DIBAL-H ((*i*Bu)<sub>2</sub>AlH) permet d'obtenir des thioéthers de diaryle (Figure 113).<sup>15</sup>

<sup>14</sup> a) Kukushkin, V. Y. *Russ. Chem. Rev.* **1990**, *59*, 844-852. b) Madesclaire, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6537-6580. c) Kozuka, S. ; Furuma, S. ; Akasaka, T. ; Oae, S. *Chem. Ind.* **1974**, 496-498. d) Olah, G. A. ; Husain, A. ; Singh, B. P. ; Mehrotra, A. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3667-3672. e) Schmidt, A. H. *Russ. Chem. Ber.* **1981**, *114*, 822-824. f) Khurana, J. M. ; Ray, A. ; Singh, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3829-3832.

<sup>15</sup> a) Gardner, J. N. ; Kaiser, S. ; Krubiner, A. ; Lucas, H. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1419-1421. b) Bordwell, F. G. ; McKellin, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2251-2253. c) Whitney, T. A. ; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3964-3966. d) Weber, W. P. ; Stromquist, P. ; Ito, T. I. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2595-2598. e) Kiso, S. ; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 1722-1724. f) Oae, S. ; Nakai, M. ; Tsuchida, Y. ; Furukawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 445-447.

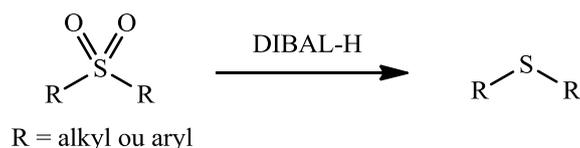


Figure 113 : réduction de sulfones

### III. Synthèse de thioéthers de diaryle par voie organométallique

La S-arylation par l'action catalytique d'un métal de transition a été assez peu étudiée en comparaison des voies organiques. Un premier problème est qu'en présence d'un métal de transition et de réactif oxydant, les thiols peuvent subir une réaction de couplage oxydant, menant à la formation de disulfures symétriques. Ceci est dû au fait que les thiols sont généralement plus nucléophiles que les alcools et les amines. Donc, les réactions de couplage entre les thiols et les halogénures d'aryle peuvent pâtir de la concurrence de la dimérisation directe par voie organique de thiophénols. De plus, les composés organiques soufrés peuvent être d'excellents ligands pour se coordiner au métal, et entraîner des modifications des performances catalytiques, de la sélectivité, voire une désactivation du catalyseur.<sup>16</sup> Ces dernières années, des systèmes catalytiques mettant en jeu divers métaux ont été mis au point afin de synthétiser des thioéthers d'aryle.<sup>6</sup>

#### III.1. Réactions de couplage catalysées par le cuivre

L'obtention de thioéthers de diaryle peut être réalisée en utilisant le cuivre. Il existe deux types de réaction, soit la réaction de condensation d'Ullmann, soit la réaction de type Chan-Evans-Lam. De nombreuses publications sont apparues pour la thiolation des halogénures d'aryle en utilisant divers complexes du cuivre. Cependant, au départ, des températures de réaction très élevées, entre 200 et 300 °C, étaient requises afin d'obtenir des résultats satisfaisants.<sup>17</sup> Les températures de réaction ont été réduites à 100 °C voire inférieures par

<sup>16</sup> Kondo, T. ; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205-3220.

<sup>17</sup> Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433-1456.

développement de conditions spécifiques et d'auxiliaires ligands à l'influence décisive. Cette diminution de la température a permis une simplification des techniques de travail, l'utilisation de solvants moins coûteux et une diminution de la formation de sous-produits.

### III.1.a. Réaction de condensation d'Ullmann

Le premier système catalytique permettant le couplage entre un iodure d'aryle désactivé et un thiol aromatique a été établi par Suzuki et coll. en utilisant de l'iodure de cuivre (I) dans l'hexaméthylphosphoramide (HMPA). Les thioéthers recherchés ont été obtenus avec des rendements satisfaisants entre 60 et 77 % après une heure de réaction à une température comprise entre 70 et 80 °C.<sup>18</sup>

Des systèmes utilisant des sources de cuivre(I) en présence de base phosphazènes ont été mis au point afin de synthétiser des thioéthers de diaryle, en générant des espèces thiolates très réactives (Figure 114).<sup>19</sup> Le principal désavantage de cette méthode est l'utilisation d'un important excès de la base phosphazène.

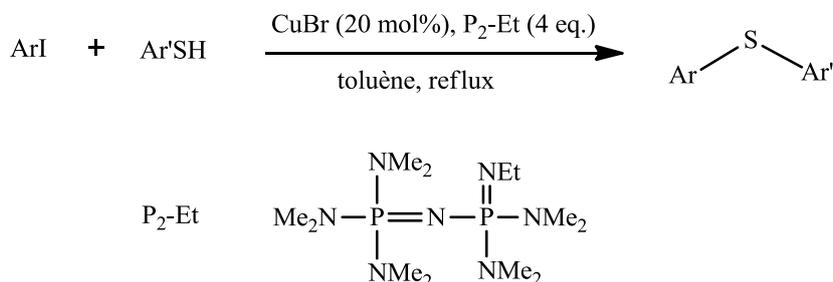


Figure 114 : réaction de condensation d'Ullmann avec une base phosphazène

Diverses méthodes ont été mises au point en utilisant des auxiliaires catalytiques afin d'améliorer les rendements et de diminuer les charges catalytiques en cuivre, les températures et les temps de réaction. Buchwald et Kwong ont mis au point un système catalytique au cuivre en présence d'un ligand permettant le couplage d'iodures d'aryle avec des thiols aromatiques (Figure 115).<sup>20</sup> L'éthylène glycol en excès (200 mol%) agit comme ligand pour

<sup>18</sup> Suzuki, H. ; Abe, H. ; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1980**, 9, 1363-1364.

<sup>19</sup> a) Kalinin, A. V. ; Bower, J. F. ; Riebel, P. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2986-2987. b) Palomo, C. ; Oiarbide, M. ; Lopez, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1283-1286.

<sup>20</sup> Kwong, F. Y. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3517-3520.

stabiliser le cuivre au cours de la réaction.<sup>21</sup> De très bons résultats ont été obtenus avec ce système catalytique car un important degré de chimiosélectivité a été observé y compris en présence des fonctions amines et hydroxyles non protégées.

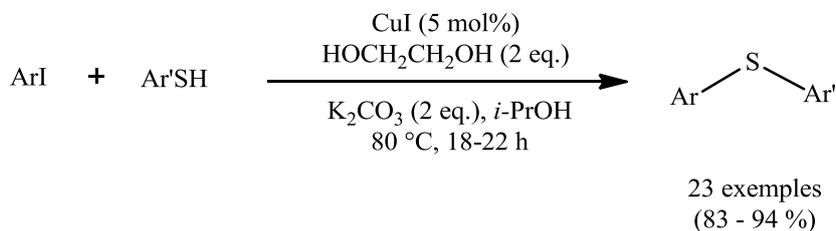


Figure 115 : couplage d'iodure d'aryle et de thiophénol en présence d'éthylène glycol comme ligand

A partir de cette étude, plusieurs systèmes catalytiques au cuivre utilisant des ligands différents ont vu le jour. Les ligands utilisés avec succès dans les réactions analogues de couplage carbone-azote et carbone-oxygène ont aussi testés pour la réaction de couplage carbone-soufre. Un certain nombre de ligands ont montré une grande efficacité comme les ligands aminés,<sup>22</sup> des composés aromatiques azotés,<sup>23</sup> des oximes de phosphines<sup>24</sup> ou des azaindolylméthanes (Figure 116).<sup>25</sup>

<sup>21</sup> Kwong, F. Y. ; Klapars, A. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581-584.

<sup>22</sup> a) Jogdand, N. R. ; Shingate, B. B. ; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6092-6094. b) Prasad, D. J. C. ; Naidu, A. B. ; Sekar, N. G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1411-1415.

<sup>23</sup> a) Bates, C. G. ; Gujadhur, R. K. ; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803-2806. b) He, H. ; Llauer, L. ; Rosen, N. ; Chiosis, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3230-3232. c) Verma, A. K. ; Singh, J. ; Chaudary, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7199-7202.

<sup>24</sup> Zhu, D. ; Xu, L. ; Wu, F. ; Wan, B. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5781-5784.

<sup>25</sup> Haldon, E. ; Alvarez, E. ; Nicasio, M. C. ; Perez, P. J. *Organometallics* **2009**, *28*, 3815-3821.

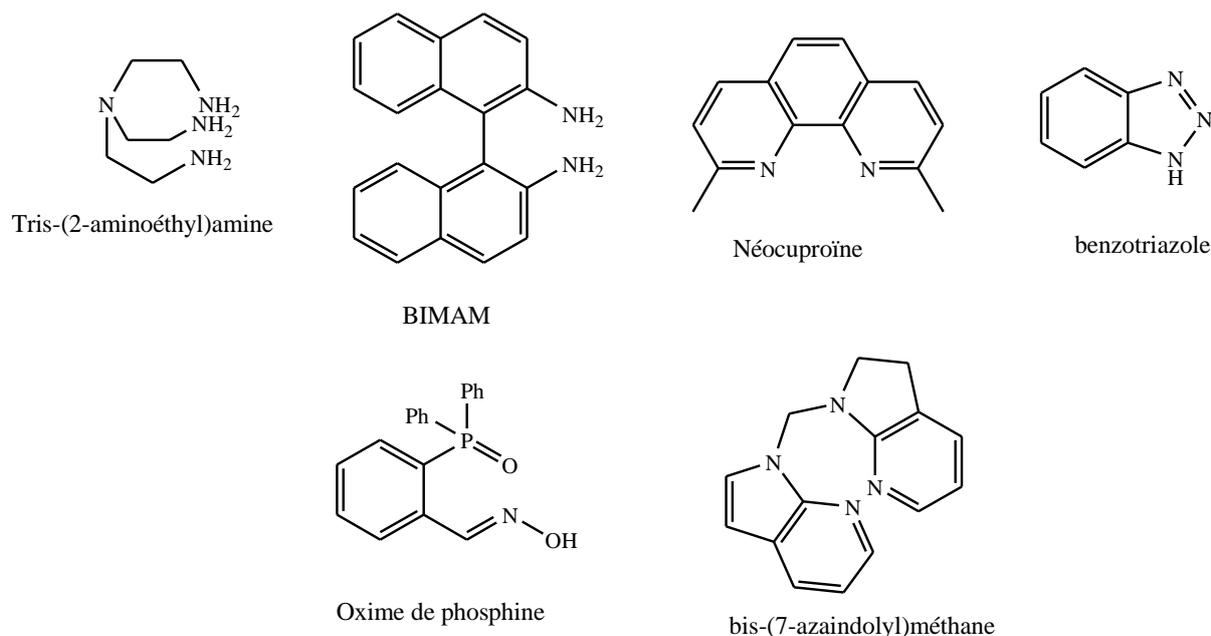


Figure 116 : sélection de ligands promoteurs pour la réaction d'arylation de thiols au cuivre(I)

Même si quelques systèmes ont été développés en l'absence de ligand additionnel ont été mis au point afin de coupler des halogénures d'aryles avec des thiols.<sup>26</sup> Il a été montré que le ligand permet généralement une meilleure solubilité du catalyseur et aussi d'éviter les agrégations du cuivre en solution et donc l'existence d'une multiplicité d'espèces potentiellement actives.<sup>27</sup>

L'utilisation du chauffage puissant et localisé par micro-ondes a permis de mettre au point des systèmes catalytiques efficaces en quelques heures pour la réaction de couplage entre des iodures d'aryle et les thiols aromatiques, des quantités de 5 à 20 % de cuivre sont utilisées.<sup>28</sup> Ainsi, avec les micro-ondes, des auteurs ont rapporté la réaction de couplage pour obtenir des thioéthers de diaryle, au départ de 20 mol% de nanoparticules de cuivre mal définies.<sup>29</sup> Ces conditions de température élevées conduisent assez fréquemment à générer la dimérisation oxydative du thiol de départ.

<sup>26</sup> a) Buranaprassertsuk, P. ; Chan, J. W. W. ; Chavarisi, W. ; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2023-2025. b) Sperotto, E. ; van Klink, G. P. M. ; de Vries, J. G. ; van Koten, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5625-5628.

<sup>27</sup> Cristau, H. J. ; Cellier, P. P. ; Spindler, J. F. ; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607-5622.

<sup>28</sup> a) Kumar, S. ; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400-5403. b) Bagley, M. C. ; Dix, M. C. ; Fusillo, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3661-3664. c) Bagley, M. C. ; Davis, T. ; Dix, M. C. ; Fusillo, V. ; Pigeaux, M. ; Rokicki, M. J. ; Kipling, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8336-8342.

<sup>29</sup> Ranu, B. C. ; Saha, A. ; Jana, R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2690-2696.

## III.1.b. Réaction de type Chan-Evans-Lam

Une réaction de type Chan-Evans-Lam consiste à coupler un acide aryle boronique avec un thiophénol en présence de cuivre. Cette réaction inspirée du couplage de Chan-Evans-Lam montre l'utilité de divers sels de cuivre pour construire les liaisons carbone-hétéroatome. En 2000, Guy et coll. ont été les premiers à montrer le couplage d'acides aryles boroniques avec des thiophénols pour construire la liaison carbone-soufre en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre(II) (Figure 117).<sup>30</sup>

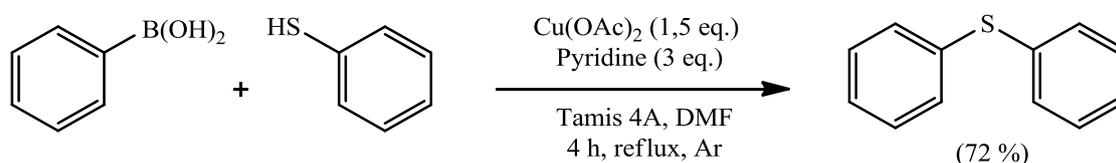


Figure 117 : thioéthérification de type Chan-Evans-Lam

Une autre méthode de couplage à partir d'acides aryle boronique et de *N*-thio-alkyl, ou -aryl, ou -hétéroaryl imides en présence de cuivre(I) a été mise au point par Liebeskind et coll. en 2002 (Figure 118).<sup>31</sup> Des conditions opératoires douces en dessous de 50 °C sont employées par cette méthode. Des rendements modérés à satisfaisants ont été obtenus (51-83 %) en fonction du *N*-thioimides. La réaction est effectuée sous air en considérant que la source de cuivre est réoxydée par l'oxygène atmosphérique.

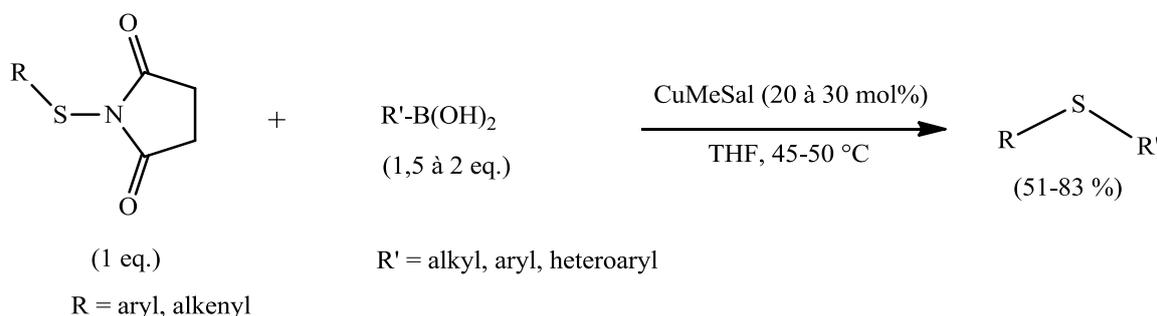


Figure 118 : synthèse de thioéthers à partir de thioimides

<sup>30</sup> Herradura, P. S. ; Pendola, K. A. ; Guy, R. K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2019-2022.

<sup>31</sup> Savarin, C. ; Srogl, J. ; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4309-4312.

## III.2. Réaction de couplage avec les métaux du groupe 8, le fer

Le fer est l'un des métaux le plus abondant dans la croûte terrestre, il est donc peu onéreux et réputé peu polluant pour l'environnement. Divers sels de fer sont accessibles commercialement ou décrits dans la littérature.<sup>32</sup> Des réactions de couplage catalysées au fer ont vu le jour afin de former des liaisons carbone-carbone ou des liaisons carbone-hétéroatome (azote ou oxygène).<sup>33</sup>

Bolm et coll. ont rapporté un système catalytique permettant à 135 °C la *S*-arylation catalysée au fer avec des thiophénols fonctionnalisés aromatiques ou hétéroaromatiques (thiazole).<sup>34</sup> Le catalyseur composé de 20 mol% de chlorure de fer (III) FeCl<sub>3</sub> et *N,N'*-diméthyle éthylène diamine DMEDA est peu coûteux et stable à l'air (Figure 119). Des rendements modérés à excellents ont été obtenus (32-98 %) avec ce système catalytique limité aux iodures d'aryle. La présence de traces de cuivre dans les sels halogénés de fer laisse planer un doute sérieux sur la nature réelle du catalyseur dans ce type de couplage.<sup>35</sup>

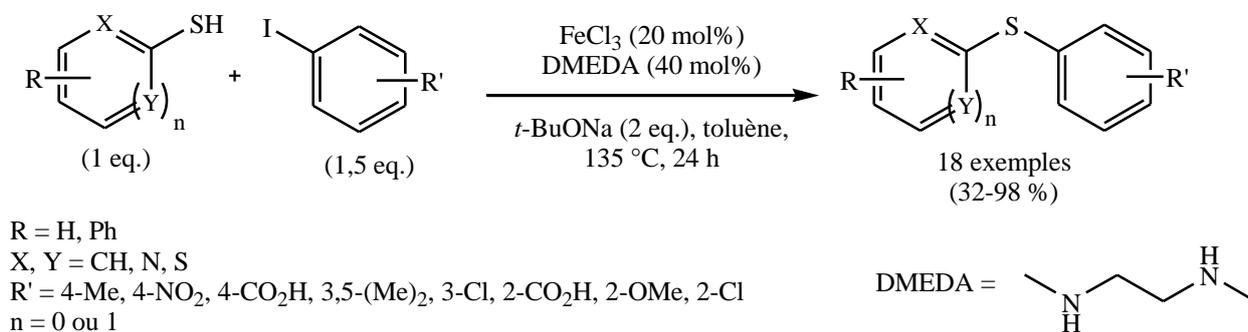


Figure 119 : réaction de couplage catalysée au fer

<sup>32</sup> Bolm, C. ; Legros, J. ; Le Paih, J. ; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254.

<sup>33</sup> a) Correa, A. ; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8862-8865. b) Correa, A. ; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 391-394. c) Bistri, O. ; Correa, A. ; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 586-588.

<sup>34</sup> Correa, A. ; Carril, M. ; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880-2883.

<sup>35</sup> Buchwald, S. L. ; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586-5587.

## III.3. Réaction de couplage avec les métaux du groupe 9

## III.3.a. Réaction de couplage catalysée au cobalt

Le cobalt peut être utilisé dans les réactions de couplage carbone-carbone.<sup>36</sup> Les sels de cobalt sont peu coûteux et ont été utilisés à de relativement faibles charges catalytiques en comparaison du fer et du cuivre.

Cheng et coll. ont rapporté la réaction mettant en jeu un iodure ou bromure d'aryle et un thiophénol afin de synthétiser le thioéther désiré (Figure 120).<sup>37</sup> Le ligand utilisé est le diphenylphosphinoéthane DPPE, qui est aisé à obtenir et qui en comparaison à d'autres diphosphines (BINAP, Xantphos, DPPF, etc.) génère un encombrement stérique plus limité. La réaction doit cependant s'effectuer en présence d'une quantité stœchiométrique de zinc et de pyridine comme base dans l'acétonitrile à 80 °C pendant 10 heures. Les rendements au départ des iodures sont compris entre 29 et 99 % et au départ des bromures sont compris entre 64 et 99 %.

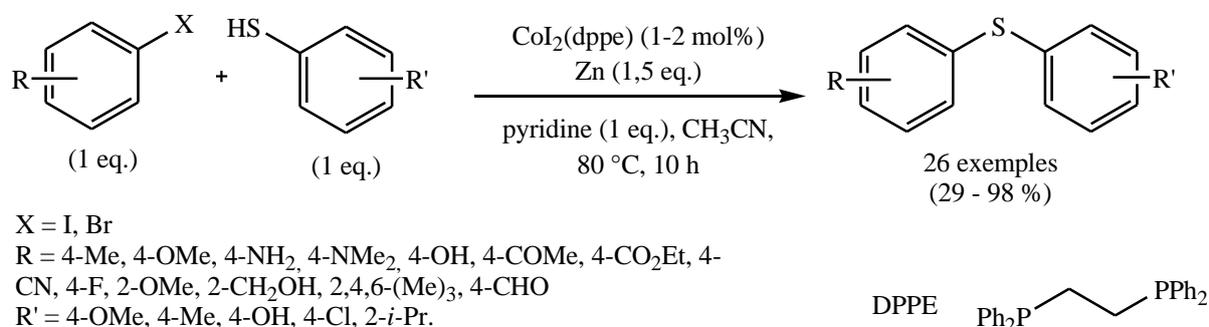


Figure 120 : réaction de thioéthérification catalysée au cobalt

D'après les auteurs le zinc permet de réduire le cobalt(II) en cobalt(I) lors de l'entrée dans un cycle catalytique Co(I)/Co(III). Selon les auteurs, le cycle catalytique commencerait avec la coordination du thiolate sur le centre CoI (étape neutre sur le plan redox), suivie par l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle conduisant à un centre Co(III). L'élimination

<sup>36</sup> a) Yorimitsu, H. ; Oshima, K. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 441-449. b) Ohmiya, H. ; Wakabayashi, K. ; Yorimitsu, H. ; Oshima, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2207-2213. c) Korn, T. J. ; Schade, M. A. ; Wirth, S. ; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 725-728. e) Amatore, M. ; Gosmini, C. ; Perichon, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6130-6134.

<sup>37</sup> Wong, Y.-C. ; Jayanth, T. T. ; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5613-5616.

réductrice par couplage carbone-soufre permet d'obtenir le thioéther désiré et de régénérer le cobalt (I). La présence du zinc en quantité stœchiométrique laisse penser cependant à la nécessité d'une transmétallation qui n'est pas évoquée (l'électronégativité de Pauling du Zn est nettement plus faible que celle du Co,  $\chi_{\text{Zn}} = 1,65$  et  $\chi_{\text{Co}} = 1,88$ ).

### III.3.b. Réaction de couplage catalysée au rhodium

Les complexes du rhodium ont une propension à rompre les liaisons soufre-soufre.<sup>38</sup> Yamaguchi et coll. ont donc mis au point des conditions opératoires permettant la *S*-arylation de fluorobenzènes avec des disulfures (Figure 121).<sup>39</sup> Les conditions utilisées permettent la synthèse de thioéthers en utilisant des thiolates et des fluorures d'aryle possédant des substituants fortement électro-attracteurs en position *para* ou *ortho*. Aucune base forte n'est utilisée. Des rendements satisfaisants à excellents, compris entre 72 et 100 % ont été obtenus.

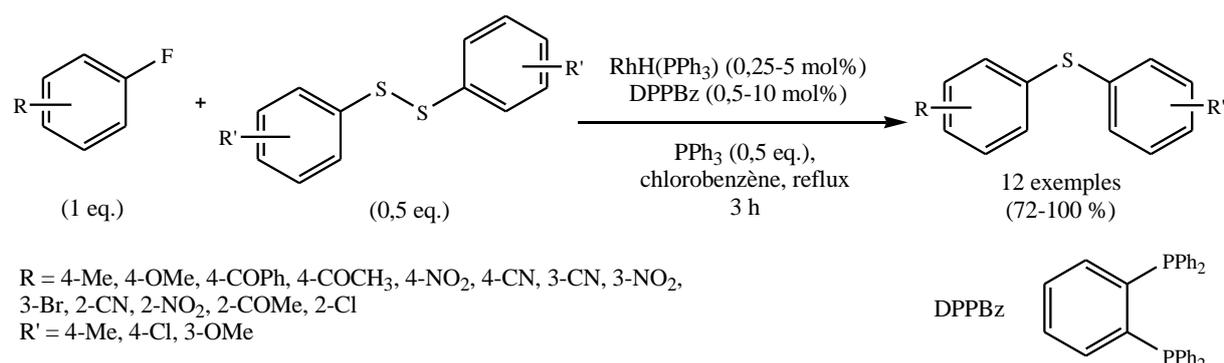


Figure 121 : réaction de couplage catalysée au rhodium

Des *S*-arylations multiples sont possibles en utilisant des polyfluorobenzènes comme substrats avec cette méthode. Cependant, la réaction n'est pas sélective et plusieurs produits issus de la réaction de *S*-arylation sont obtenus. Les études de mécanisme suggèreraient que le complexe de rhodium permette de couper la liaison carbone-fluor dans le fluorure d'aryle, puis de transférer le fluorure à PPh<sub>3</sub>. L'affinité du rhodium (HSAB, soft-soft) lui permettrait de s'insérer dans la liaison soufre-soufre du disulfure.

<sup>38</sup> a) Arisawa, M. ; Yamaguchi, M. *Pure. Appl. Chem.* **2008**, *80*, 993-1003. b) Arisawa, M. ; Suwa, A. ; Yamaguchi, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1159-1168. c) Arisawa, M. ; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6624-6625.

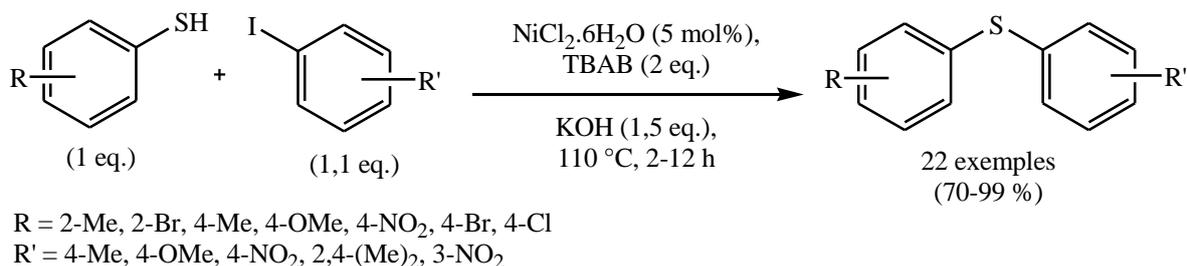
<sup>39</sup> Arisawa, M. ; Suzuki, T. ; Ishikawa, T. ; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12214-12215.

## III.4. Réaction de couplage avec les métaux du groupe 10

## III.4.a. Réaction de couplage catalysée au nickel

L'arylthiolation des halogénures d'aryle peut être catalysée par le nickel. Morales-Morales et coll. ont effectué des travaux sur l'alkylthiolation et l'arylthiolation à l'aide de complexes pinces du nickel. Cependant, très peu d'exemples de synthèse de thioéthers ont été réalisés.<sup>40</sup> Les complexes *N*-carbène du nickel ont montré qu'ils sont efficaces pour activer les liaisons carbone-fluor et carbone-carbone.<sup>41</sup>

Punniyamurthy et coll. ont étudié la formation de liaison carbone-soufre par la réaction de couplage d'iodure d'aryle avec les thiols dans le bromure de *n*-tétrabutylammonium (TBAB) (Figure 122).<sup>42</sup> Ils ont montré que le sel  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  est efficace pour catalyser ce type de réaction en présence de bromure de *n*-tétrabutylammonium (TBAB) sous air avec des rendements excellents. L'utilisation de  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , catalyseur hétérogène, présente plusieurs avantages comme la purification simplifiée des produits et le recyclage du catalyseur car le complexe Ni-TBAB est séparé des produits par filtration. Le système catalytique n'emploie pas de ligand et le complexe  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /TBAB insoluble est recyclé sans perte d'activité jusqu'à cinq cycles. Ce système catalytique est limité aux iodures d'aryles. Les rendements rapportés sont compris entre 70 et 99 % avec, sans surprise, les iodures d'aryle portant des groupements électro-attracteurs plus réactifs que ceux portant des groupements électro-donneurs.

Figure 122 : synthèse des thioéthers en utilisant  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 

<sup>40</sup> a) Baldovino-Pantaleón, O. ; Hernández-Ortega, S. ; Morales-Morales, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 236-242. b) Gómez-Benítez, V. ; Baldovino-Pantaleón, O. ; Herrera-Álvarez, C. ; Toscano, R. A. ; Morales-Morales, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5059-5062.

<sup>41</sup> Ho, C.-Y. ; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 782-785. b) Liu, L. ; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5348-5349. c) Schaub, T. ; Backes, M. ; Radius, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15964-15965.

<sup>42</sup> Jammi, S. ; Barua, P. ; Rout, L. ; Saha, P. ; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1484-1487.

Ying et coll. ont également porté leur attention sur la réaction de couplage de bromures d'aryle avec des thiophénols en utilisant un complexe nickel/carbène *N*-hétérocyclique (Figure 123).<sup>43</sup> D'excellents rendements sont obtenus en utilisant de 1 à 4 mol% de catalyseur au nickel dans le diméthylformamide (DMF) à 110 °C pendant 16 heures.

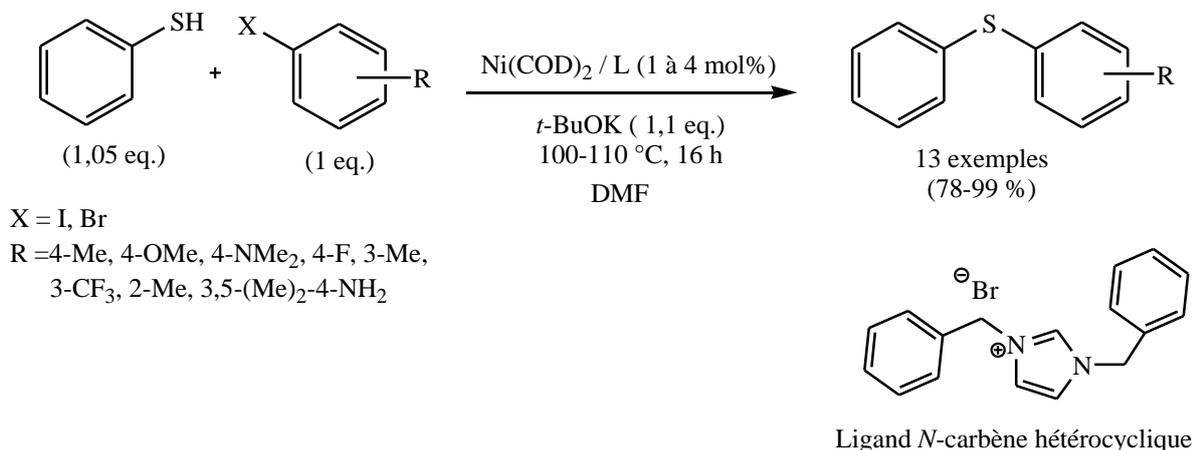


Figure 123 : synthèse des thioéthers en utilisant un ligand carbène *N*-hétérocyclique

Une méthode de couplage par électrochimie a été mise au point afin de coupler des halogénures d'aryle désactivés avec des thiophénolates en présence d'un complexe du nickel comme catalyseur.<sup>44</sup>

### III.4.b. Réaction de couplage catalysée au palladium

Historiquement, la formation de la liaison carbone-soufre catalysée au palladium a été rapportée avant la formation des liaisons carbone-azote, carbone-oxygène ou carbone-phosphore. En 1978, Migita et ses collaborateurs décrivent le couplage de bromures et iodures d'aryle avec des thiols en présence d'un alcoolate de sodium.<sup>45</sup> Le catalyseur utilisé est le tétrakis(triphénylphosphino)palladium Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Ce couplage requiert des températures et des temps de réaction élevés. La réaction a été conduite dans divers solvants tels que le

<sup>43</sup> Zhang, Y. ; Ngeow, K. C. ; Ying, J. Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3495-3498.

<sup>44</sup> Meyer, G. ; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 354, 249-256.

<sup>45</sup> a) Kosugi, M. ; Shimizu, T. ; Migita, T. *Chem. Lett.* **1978**, 13-14. b) Migita, T. ; Shimizu, T. ; Asami, Y. ; Shiobara, J. ; Kato, Y. Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1385-1389. c) Kosugi, M. ; Kameyama, M. ; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927-928. d) Kosugi, M. ; Kameyama, M. ; Sano, H. ; Migita, T. *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, 3, 547-551.

DMSO, le DMF, l'acétonitrile et les alcools. L'efficacité de la réaction est très dépendante du solvant.

En 1981, Foa et coll. rapportent l'arylation du thiophénol par le bromobenzène en présence d'un système biphasique H<sub>2</sub>O/toluène (Figure 124).<sup>46</sup> La réaction s'effectue en 8 heures à 100 °C, et mène au diphenylsulfane avec un rendement de 97 %.

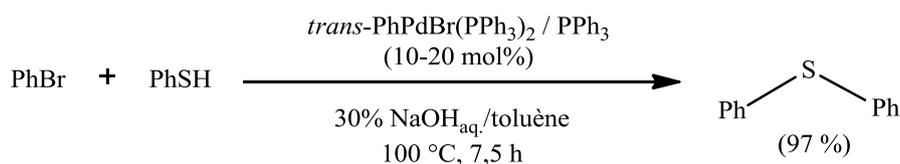


Figure 124 : couplage carbone-soufre à l'aide d'un système biphasique

Beaucoup de catalyseurs sont empoisonnés par les composés soufrés.<sup>47</sup> Bien que la formation des complexes palladium-thiolate soit relativement aisée et que l'élimination réductrice à partir des complexes arylpalladium-thiolate semble rapide,<sup>48</sup> assez peu de systèmes catalytiques efficaces pour le couplage d'halogénures d'aryle avec des thiophénols ont été mis au point.

#### III.4.b.i) Couplage des halogénures ou pseudo-halogénures d'aryle avec des thiophénols

Les premiers couplages pallado-catalysés performants entre les halogénures d'aryles et les thiols ont été effectués par Schlapbach et coll.<sup>49</sup> La réaction met en jeu un iodure d'aryle, substitué ou pas, et le *p*-méthoxythiophénol riche en électrons (Figure 125). Lorsque l'iodure d'aryle porte un groupement électro-donneur en *ortho*, *para* ou *mé*ta, ou un groupement électro-attracteur en *para*, de très bons résultats sont obtenus. Cependant, si l'iodure d'aryle porte deux substituants en *ortho* du *Cl*, le rendement est faible (35 %). L'hypothèse émise est que l'élimination réductrice n'est pas assez rapide et qu'il y a un retour en arrière de la réaction.

<sup>46</sup> Foa, M. ; Santi, R. ; Garavaglia, F. J. *Organomet. Chem.* **1981**, 206, C29-C32.

<sup>47</sup> a) *Catalyst Poisoning* (Eds L. L. Hegedus, R. W. McCabe), Marcel Dekker: New York, **1984**. b) *Comprehensive Coordination Chemistry* (Eds G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty), Pergamon: Oxford, U.K. , **1984**, Vol. 5, 1151.

<sup>48</sup> Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1936-1947.

<sup>49</sup> Schopfer, U. ; Schlapbach, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3069-3073.

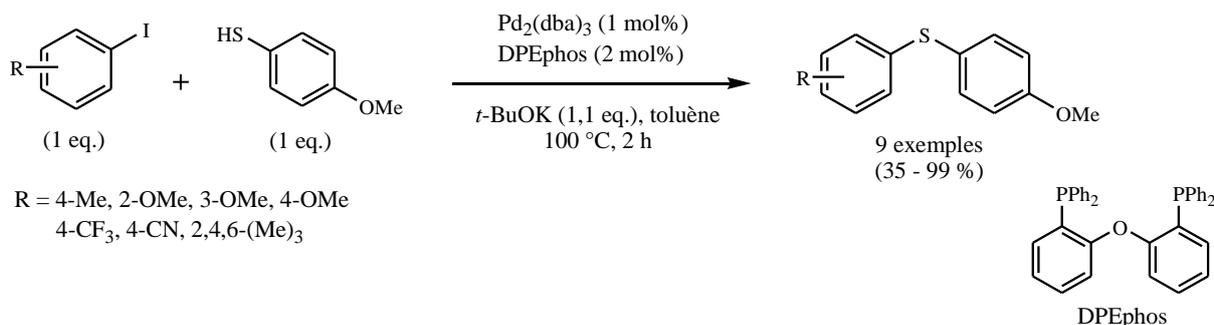


Figure 125 : couplage entre un iodure d'aryle et *p*-méthoxythiophénol de Schlapbach

En 2004, Murata et Buchwald, s'appuyant sur la chimie d'un ligand ferrocénique riche en électrons, ont mis au point un système catalytique permettant le couplage pallado-catalysé de thiophénols avec divers bromures et chlorures d'aryle.<sup>50</sup> La réaction de couplage est catalysée par le complexe Pd(OAc)<sub>2</sub>/1,1'-bis(diisopropylphosphino)ferrocène DiPPF en présence de *tertio*-butoxyde de sodium dans le 1,4-dioxane à 100 °C pendant 18 heures (Figure 126). Des rendements très satisfaisants ont été obtenus. Ce système catalytique permet même de coupler certains chlorures d'aryle désactivés par donation électronique. Il semble limité en ce qui concerne les substituants sur le thiol (donneurs électroniques en *para*) puisque ni les fonctions encombrées, ni les substituants électro-attracteurs ne sont décrits.

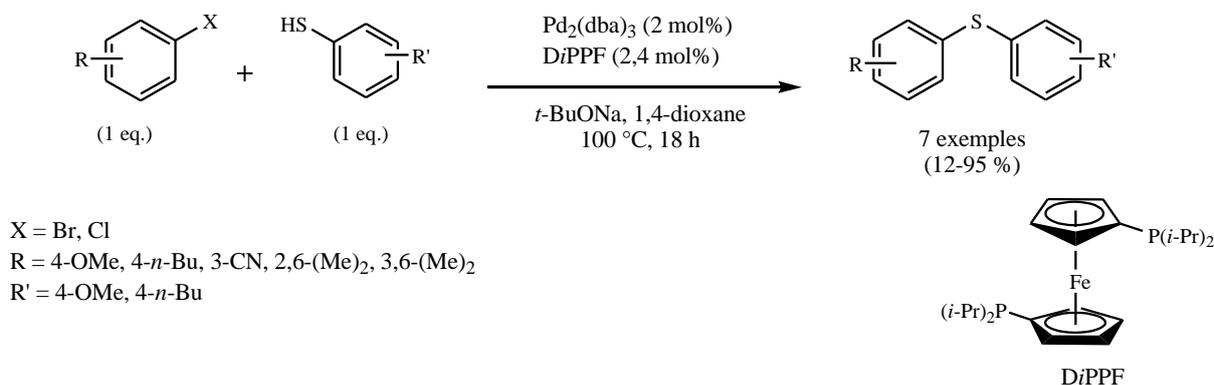


Figure 126 : synthèse de thioéthers de diaryle à l'aide du 1,1'(diisopropylphosphino)ferrocène DiPPF

Itoh et coll. se sont intéressés au couplage de bromures, de triflates et de chlorures d'aryle avec des thiophénols.<sup>51</sup> Pour le couplage entre un bromure d'aryle et un thiophénol (Figure

<sup>50</sup> Murata, M. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397-7403.

<sup>51</sup> Itoh, T. ; Mase, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587-4590.

127), de nombreux substrats aryles sont tolérés avec des fonctions utiles de type aldéhyde, cétone, nitro, acide carboxylique. Les rendements obtenus sont très satisfaisants (70 à 90 %). Le positionnement en *ortho*, *mé*ta, *para* n'a pas d'effet marqué pour les substrats peu encombrés utilisés. Remarquablement, la réaction est chimiosélective entre les fonctions –SH et –OH avec le *p*-hydroxythiophénol et aucun sous-produit n'est formé.

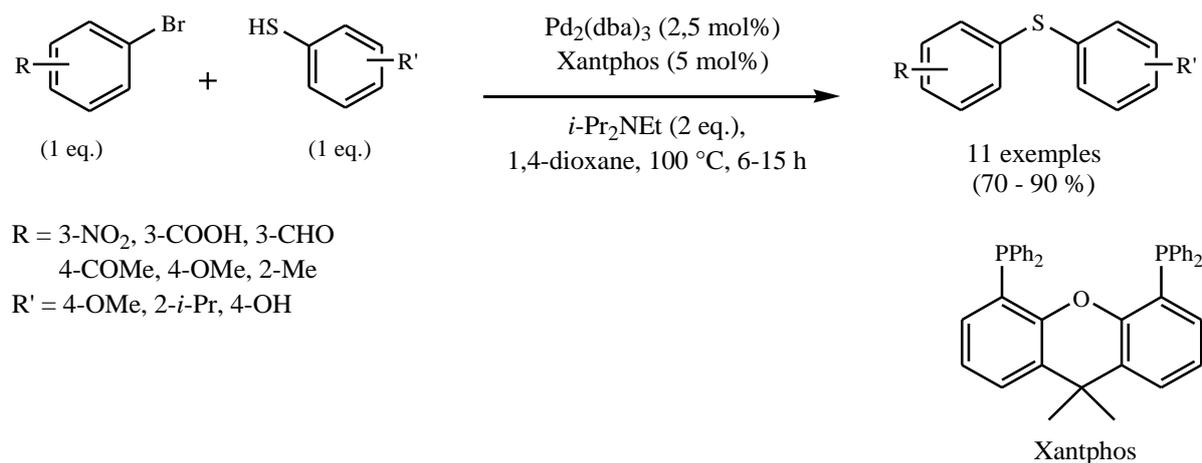


Figure 127 : couplage entre un bromure d'aryle et un thiophénol à l'aide de Xantphos

Les couplages de triflates d'aryle neutres ou déficients en électrons (groupement nitro en *para*) mènent à de très bons rendements (90 à 92 %) dans les mêmes conditions opératoires (Figure 128). Cependant, pour les triflates d'aryle enrichis en électrons (groupement méthyle ou méthoxy en *para*), les résultats sont plus modérés (67 à 79 %).

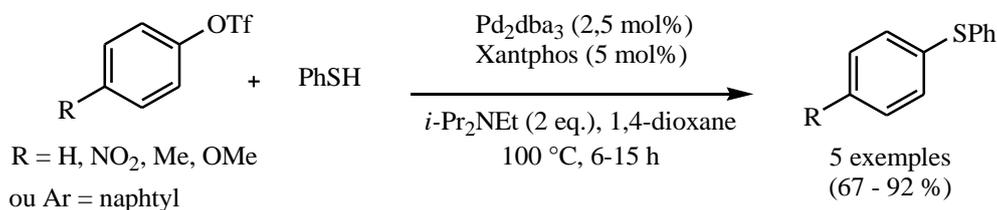


Figure 128 : couplage entre un triflate d'aryle et le thiophénol à l'aide de Xantphos

Pour le couplage de chlorures d'aryle, deux exemples avec des chlorures d'aryle activés (fonction nitro) ont été réalisés (Figure 129). Mais pour effectuer ces couplages, un

changement de base s'est imposé avec l'utilisation du carbonate de césium. D'après leurs travaux, les chlorures d'aryle enrichis en électrons sont trop désactivés pour cette méthode.

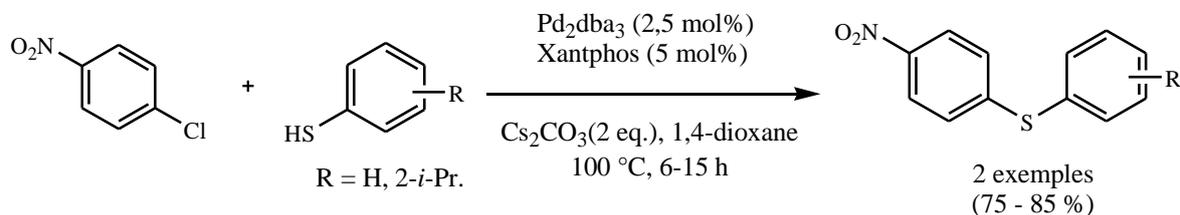


Figure 129 : couplage entre le 2-chloro-4-nitrobenzène et un thiophénol à l'aide de Xantphos

Beslin et coll. se sont aussi intéressés au couplage entre les thiophénols et les bromures d'aryle et les triflates en présence de Xantphos (Figure 130).<sup>52</sup> Ils ont privilégié la fonctionnalisation du thiophénols, qui sans substituant donne d'excellents résultats. Les réactions avec des thiophénols portant des groupements électro-attracteurs ester et nitrile mènent à des résultats modérés à bons (57 à 83 %). Les thiophénols portant des groupements électro-donneurs (méthoxy) mènent aux sulfures de diaryle avec un rendement modéré (41 %). Pour le thiophénol portant une chaîne avec un groupement amino, le rendement est faible (25 %). L'hypothèse émise est la coordination de l'azote sur le palladium. Il n'y a pas de réaction avec la pyridine-2-thiol, malgré les quantités relativement élevées de métal et de ligand utilisées à température élevée.

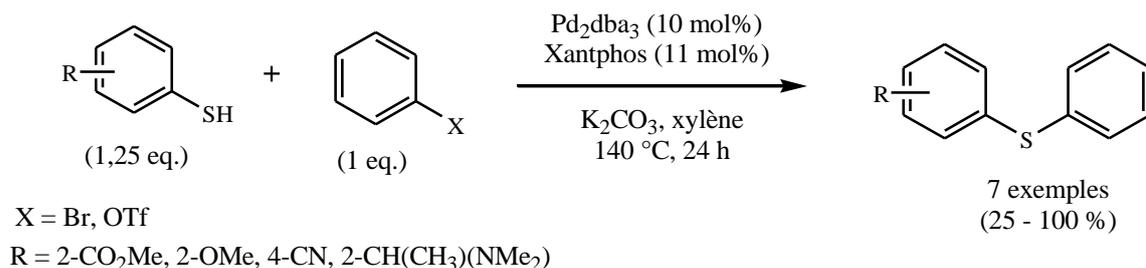


Figure 130 : phénylation de thiophénols fonctionnalisés à l'aide de Xantphos

Hartwig et coll. ont effectué depuis 2006 plusieurs études sur le couplage carbone-soufre avec le ligand diphosphine ferrocénique Josiphos, représenté Figure 131. Le ligand *Josiphos*, ou (1-dicyclohexylphosphino-2-di-*tert*-butylphosphinoéthyl)ferrocène, possède un fort

<sup>52</sup> Mispelaere-Carnivet, C. ; Spindler, J.-F. ; Perrio, S. ; Beslin, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5253-5259.

encombrement stérique, et est fortement donneur en électrons. D'après Hartwig, celui-ci est fortement coordinant, et donc les complexes palladiés formés sont stables mais réactifs.

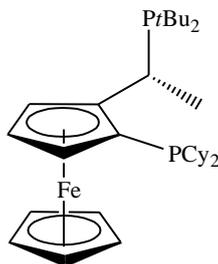


Figure 131 : ligand *Josiphos* ou 1-dicyclohexylphosphino-2-di-*tert*-butylphosphinoéthylferrocène

Dans une première étude, la liaison carbone-soufre a été formée à partir de chlorures d'aryles et de thiophénols aromatiques en présence de 0,05 mol% à 1,0 mol% de catalyseur dans le toluène à 110 °C (Figure 132).<sup>53</sup> D'excellents rendements sont obtenus avec des temps de réaction de 2 à 24 h. L'utilisation d'une base faible comme le carbonate ou phosphate de potassium mène à de faibles conversions, la base forte retenue étant au final *t*-BuOK. Une augmentation de la charge du catalyseur de 2 à 3 mol% permet de diminuer la température de réaction à 70 °C mais le temps de réaction s'élève alors à 48 heures. Les chloroarènes substitués en *para* par des groupements alkyl ou méthoxy réagissent avec divers thiophénols porteurs de groupements électro-donneurs (Me, *i*-Pr, OMe en *para* et *ortho*) sans formation de sous-produit. Les groupements électro-attracteurs sur le thiophénol sont absents de cette étude. Avec des chloroarènes *monosubstitués* en *ortho*, le couplage est possible, mais il se forme aussi comme sous-produit le sulfure de diaryle symétrique. Une di-substitution en *ortho* du chlorure constitue une limitation du système, apparemment plus sensible à l'encombrement stérique qu'aux effets électroniques des groupes donneurs.

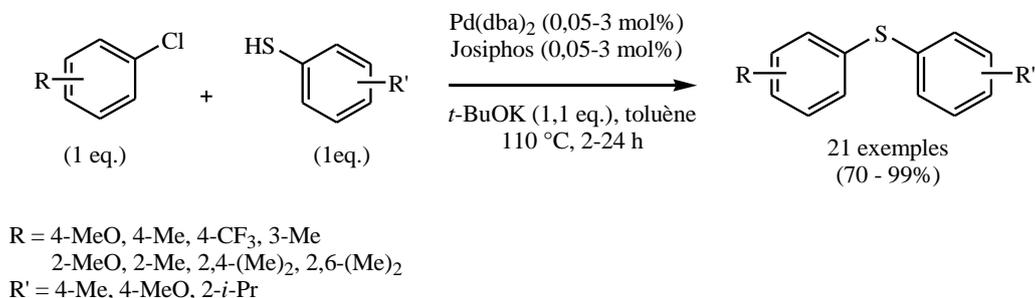
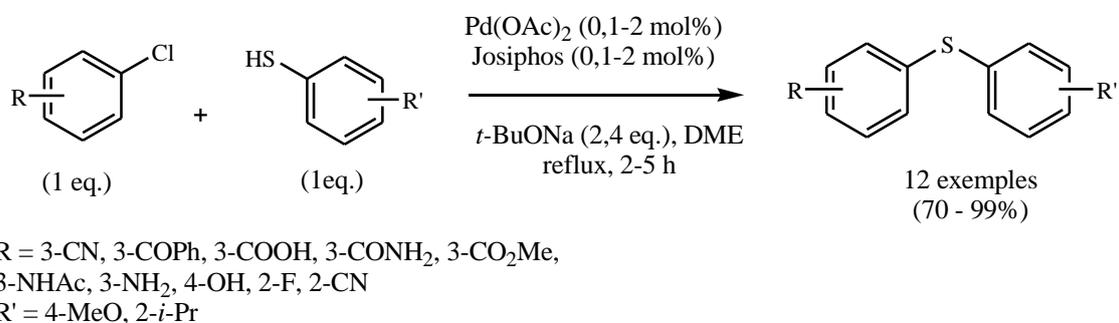


Figure 132 : couplage entre chlorures d'aryle riches en électrons et thiophénols à l'aide de *Josiphos*

<sup>53</sup> a) Fernandez-Rodriguez, M. A. ; Shen, Q. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180-2181. b) Fernandez-Rodriguez, M. A. ; Hartwig, J.F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7782-7796.

A la suite de cela, le couplage avec des chlorures d'aryles aux fonctions plus sensibles et des thiophénols a pu être réalisé en utilisant un système de base/solvant différent : DME et *t*-BuONa (Figure 133). Le système catalytique tolère des groupes fonctionnels tels que des cyano, nitrile, cétone, acide carboxylique, amide, alcool et amine (les aldéhydes et les esters sont des limitations du système). Ce type de couplage requiert une quantité de catalyseur et de ligand deux fois plus importante que précédemment de 0,1 à 2,0 mol%, mais montre une fréquence de rotation nettement plus élevée (2 à 5 h de réaction). A noter que certains substrats sont capables de réagir *sans catalyseur* (possiblement par substitution nucléophile comme le 2-chlorobenzonitrile), la sélectivité étant dans ce cas cependant moins bonne.

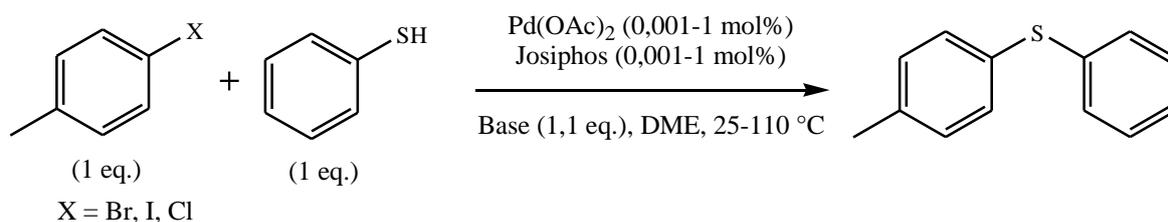


**Figure 133 : couplage de chlorures d'aryles fonctionnalisés avec des thiophénols à l'aide de *Josiphos***

Dans une étude complémentaire, Hartwig et coll. ont étudié le couplage entre les bromures ou iodures d'aryle et les thiophénols.<sup>54</sup> La réactivité des différentes liaisons carbone-halogène a été examinée (Figure 134), montrant que la réaction est plus rapide avec les iodures, puis les bromures et enfin les chlorures. La charge de catalyseur peut être diminuée jusqu'à 10<sup>-3</sup> mol% et le nombre de rotations TON augmente. La réaction est sélective car sur un benzène substitué en *para* par un atome de brome et un atome d'iode, la liaison carbone-iode réagit très préférentiellement. Il en est de même avec le chlore et le brome, où seule la liaison carbone-brome réagit. Il est possible de réaliser les réactions à 25 °C avec l'iode, à 50 °C avec le brome, et à 70 °C avec le chlore. La base la plus efficace est le *t*-BuONa utilisé dans le diméthyléther DME entre 90 et 110 °C. Pour le couplage des bromures d'aryle, il est possible d'utiliser d'autres bases comme LiHMDS, NaHMDS, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> avec 0,05 mol% de catalyseur à 110 °C. Une diminution de température ou de charge catalytique engendre une diminution de la conversion. Avec des bases carbonates ou

<sup>54</sup> Fernandez-Rodriguez, M. A. ; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1663-1672.

phosphates, les rendements sont modérés à bons. Avec les iodures d'aryle, les bases LiHMDS et  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  peuvent être utilisées. On constate que le couplage de bromures ou iodures d'aryle avec le thiophénol est le plus efficace à 110 °C avec une base alcoolate sur une durée de 10 minutes à 2 h. Pour les chlorures d'aryle, le temps de réaction s'élève à 5 h avec 0,05 mol% de catalyseur. Certaines réactions peuvent être effectuées entre 25 °C et 90 °C en présence de LiHMDS ou de carbonate de césium  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  avec une charge catalytique comprise entre 0,01 mol% et 0,1 mol%, mais les temps de réaction sont alors plus élevés (14-18 h).



X	Base	Charge catalyseur (mol%)	T(°C)	Temps (heures)	Rendement (%)
Br	<i>t</i> -BuONa	0,01	110	2	98
Br	LiHMDS	0,01	110	8	93
Br	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	0,05	110	14	faible
I	<i>t</i> -BuONa	0,01	90	2	95
I	LiHMDS	0,1	90	2	94
I	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	0,05	110	14	faible
Cl	<i>t</i> -BuONa	0,01	110	5	48

Figure 134 : étude de la réactivité des liaisons carbone-halogène en thioéthérification au Pd

Le couplage de bromures et iodures d'aryle fonctionnalisés avec des thiophénols a été testé en boîte à gants soulignant une certaine fragilité du système catalytique (Figure 135). Pour les substrats stériquement encombrés, une augmentation de la charge du catalyseur ou de la température est nécessaire. Pour les substrats moins encombrés, le couplage s'effectue à 90 °C pour les iodures et 110 °C pour les bromures avec une charge catalytique comprise entre 0,01 mol% et 0,1 mol%.

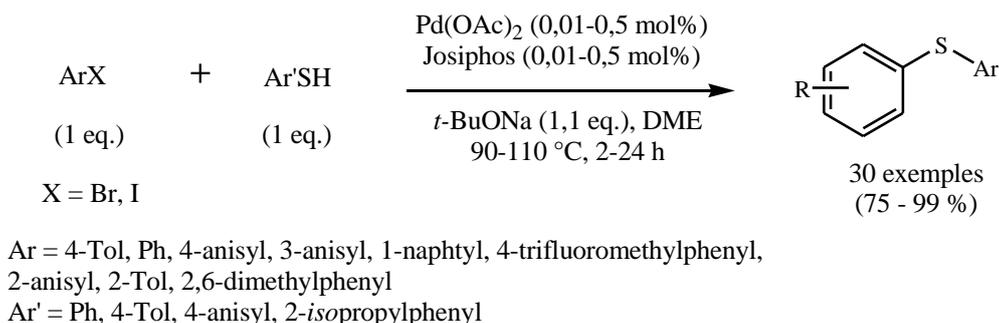


Figure 135 : couplage d'halogénure d'aryle désactivé avec les thiophénols

Finalement, le couplage d'halogénures d'aryle portant des fonctions plus sensibles avec les thiophénols ont été effectués (Figure 136). Divers groupements fonctionnels sont tolérés tels que des hydroxy, amine, amide, ester, aldéhyde, cétone énolisables ; les résultats obtenus sont bons à excellents (61-98 %). Différentes bases peuvent être utilisées pour ce type de couplage : le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium LiHMDS, le carbonate de césium Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou le *tertio*-butoxyde de sodium *t*-BuONa a des températures de 90 °C à 110 °C. Dans ce travail trois hétéroaryles halogénés dérivés du furane et du thiophène (iodures et bromures, mais pas de chlorures) ont été couplés. Il faut aussi noter que tous les thiophénols substitués utilisés par Hartwig et *al.* portent des groupements donneurs alkyles.

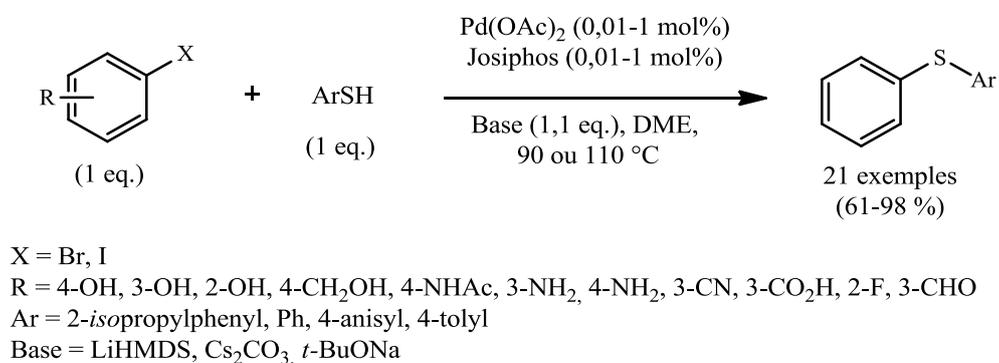


Figure 136 : couplage d'halogénures d'aryles fonctionnalisés avec les thiophénols selon Hartwig

En 2010, une autre étude utilisant le ligand *Josiphos* a été rapportée par le groupe de Hartwig, mettant en jeu deux substrats bromures d'aryle différents en présence d'un demi-équivalent de tri-*isopropyl*silanethiol (Figure 137).<sup>55</sup> Cette synthèse s'effectue en deux étapes « en un seul pot », et conduit à des sulfures de diaryle non-symétriques avec de bons rendements compris entre 69 et 98 %. Différents types de groupements portés par les

<sup>55</sup> Fernandez-Rodriguez, M. A. ; Hartwig, J. F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2355-2359.

bromures d'aryle soit électro-attracteurs (trifluorométhyl, cétone, aldéhyde) soit électro-donneurs (méthyl, méthoxy) sont tolérés par le système catalytique. Même avec des bromures d'aryles encombrés di-substitués en position *ortho* du bromure par des groupements méthyl, ou monosubstitués par un *i*-Pr les rendements obtenus sont supérieurs à 80 %, les résultats étant moins bons en présence d'un  $-CH_2OH$  (69%). Une diminution du rendement est constatée lorsqu'un trop large excès de LiHMDS est utilisé dans la première étape, ou si dans la deuxième étape la quantité de fluorure de césium CsF est insuffisante. La présence de CsF dès la première étape ne permet pas la réaction. L'utilisation de fluorure de potassium KF au lieu de fluorure de césium ne permet pas la synthèse du thioéther de diaryle. Les conditions utilisées ici (groupe partant silyle de masse = 158 g/mol, large excès de CsF, base LiHMDS) ne sont pas très satisfaisantes en termes d'économie d'atomes.

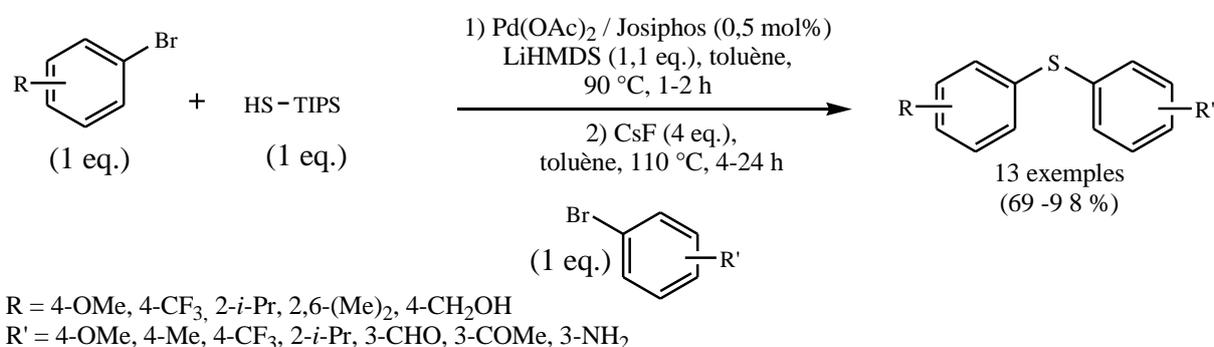


Figure 137 : synthèse en deux étapes de thioéthers de diaryle par un substituant de SH<sub>2</sub>

Le groupe de Liu a mis au point un système catalytique permettant la réaction de couplage entre un thiophénol et un halogénure d'aryle mettant en jeu un ligand de type *N*-carbène hétérocyclique (Figure 138).<sup>56</sup> Des conversions modérées à excellentes ont été obtenues pour les iodures et les bromures d'aryle. Pour les chlorures d'aryle ce système catalytique ne permet pas d'obtenir le thioéther d'aryle recherché. L'utilisation d'une base forte telle que *t*-BuOK est indispensable car l'utilisation de bases faibles mène à des conversions insuffisantes. Pour ce système catalytique, le toluène peut être remplacé par de l'éthanol, mais les temps de réaction doivent être alors augmentés afin d'obtenir des conversions satisfaisantes. Les substituants portés par les réactifs ne diffèrent pas de ceux examinés lors des études de Hartwig et coll.

<sup>56</sup> Fu, C.-F. ; Liu, Y.-H. ; Peng, S.-M. ; Liu, S.-T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2119-2122.

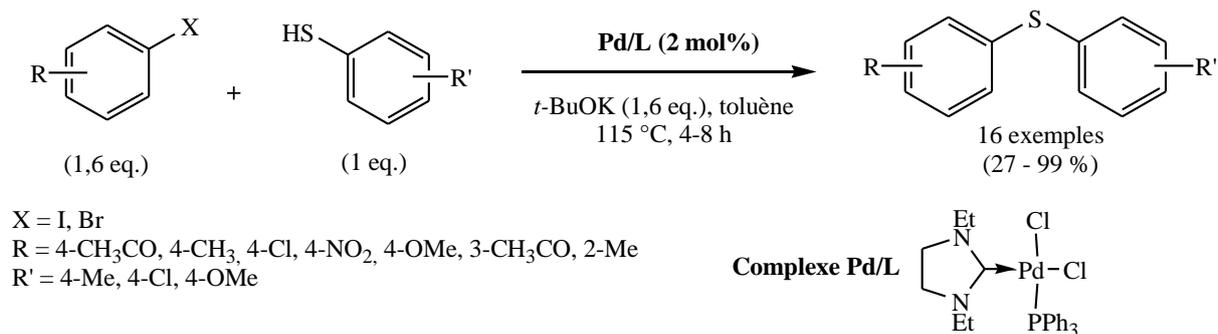


Figure 138 : synthèse de thioéthers d'aryles en utilisant un ligand *N*-carbène hétérocyclique

#### III.4.b.ii) Synthèse de thioéthers hétéroaromatiques

En comparaison des études méthodologiques de synthèses pallado-catalysées de sulfures de diaryle, discuté dans la section précédente, aucune étude méthodologique au palladium spécifiquement dédiées à la synthèse de thioéthers *hétéroaromatiques* de manière large-n'a été rapportée. Ainsi, en plus des rares exemples décrits par Hartwig avec le ligand *Josiphos* (mentionné ci-avant),<sup>53-55</sup> le couplage de quatre substrats hétérocycliques a été décrits par l'équipe de Schlapbach avec le ligand DPEphos (Figure 139, à noter l'utilisation rare de thiols hétéroaromatiques porteurs de groupes imidazolyle ou benzothiazolyle), et un seul par l'équipe de Mase avec Xantphos (Figure 140).<sup>49, 51</sup> Il est intéressant de constater qu'un précurseur de Pd(0) est utilisé dans les deux cas dans des quantités de l'ordre de 1 à 2,5% pour le couplage de substrats iodures (principalement) et bromures, respectivement.

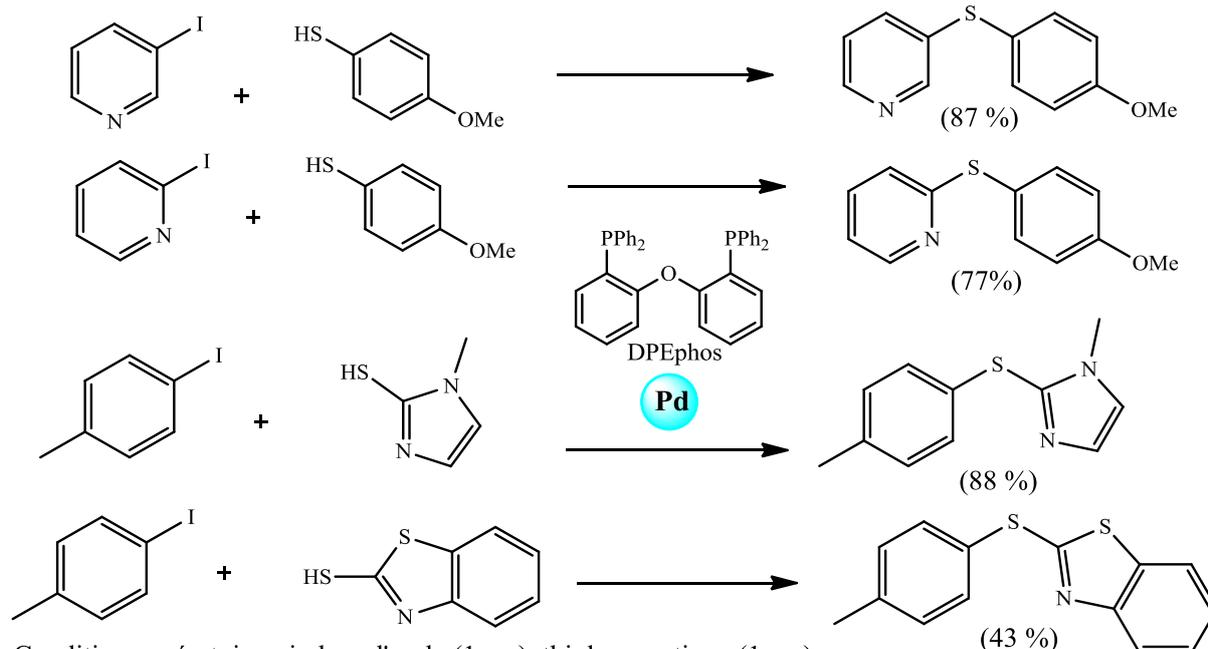


Figure 139 : synthèse de thioéthers d'hétéroaryle selon la méthode de Schlapbach

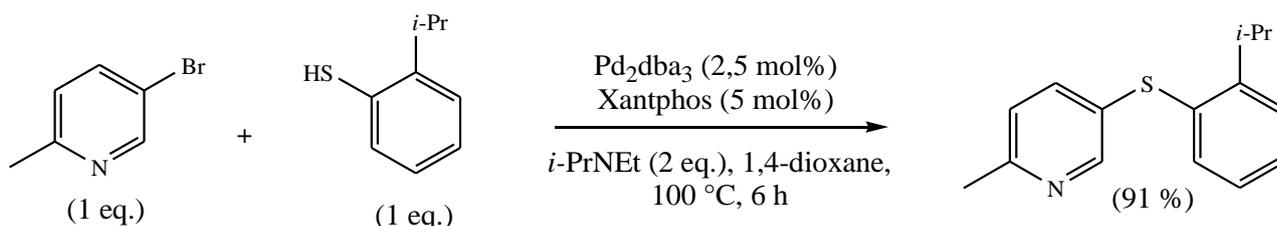


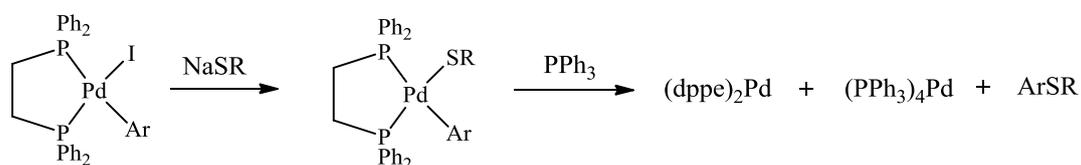
Figure 140 : synthèse d'un thioéther de diaryle selon la méthode de Mase

## IV. Etudes mécanistiques des couplages au palladium

Comme pour les couplages croisé carbone-azote et carbone-oxygène, le cycle catalytique globale de la réaction de couplage carbone-soufre généralement admis est constitué de trois étapes importantes. La première étape de ce cycle catalytique est l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le complexe palladium(0) générant une espèce palladium(II). Ensuite, l'étape dite de transmétallation permet de former le complexe palladium(II)-thiolate. Enfin, l'élimination réductrice mène à la formation du thioéther de diaryle et à la régénération de l'espèce palladium(0).

## IV.1. Etude de réduction dans la réaction de couplage C–S

L'étape du cycle catalytique, qui a été la plus étudiée pour le couplage carbone-soufre, est l'élimination réductrice. En 1995, Hartwig et Barañano ont étudié pour la première fois le mécanisme de l'élimination réductrice durant la formation de thioéthers d'aryle et d'alkyle. Seuls des thioéthers d'aryle et d'alkyle ont été examinés à partir du complexe palladium/1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (DPPE) en présence d'un agent piègeant à 50 °C (Figure 141).<sup>57</sup> L'agent piègeant sert à stabiliser les complexes de palladium(0) formés au cours du cycle catalytique. L'agent piègeant, ici la triphénylphosphine PPh<sub>3</sub>, permet de légèrement améliorer les rendements des thioéthers formés. En présence de triphénylphosphine, les rendements sont compris entre 40 et 70 %, tandis qu'en absence de triphénylphosphine, les rendements sont compris entre 45 et 65 %. Hartwig et Barañano ont démontré que les groupements électro-donneurs présents sur le groupement aryle diminuent la vitesse de l'élimination réductrice en observant les constantes de vitesse. La vitesse de l'élimination réductrice pour les substituants en position *para* diminue selon l'ordre suivant : *p*-CF<sub>3</sub> > *p*-H > *p*-Me > *p*-OMe ≈ *p*-NH<sub>2</sub>.



R = *t*-Bu, Me

Ar = *p*-H, *p*-Me, *m*-Me, *p*-Cl, *p*-OMe, *m*-OMe, *p*-NH<sub>2</sub>, *m*-NH<sub>2</sub>, *p*-CF<sub>3</sub>

Figure 141 : étude de l'élimination réductrice pour la formation de thioéther d'aryle et d'alkyle

Hartwig et coll. ont approfondi leur étude sur l'élimination réductrice en examinant le cas le plus difficile des thioéthers de diaryle, et en prenant en compte les effets stériques et électroniques des différents groupements à une température de 50 °C (Figure 142).<sup>58</sup> Les groupements méthyles dans différentes positions sur le groupement thiophénolate permettent d'observer des effets stériques sur l'élimination réductrice tout en minimisant des contributions électroniques. Il en a été conclu que lorsque le groupement thiophénolate porte des groupements méthyles dans les deux positions *ortho* par rapport à la liaison C–S, la

<sup>57</sup> Barañano, D. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2937-2938.

<sup>58</sup> a) Mann, G. ; Barañano, D. ; Hartwig, J. F. ; Rheingold, A. L. Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9205-9219. b) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852-860.

vitesse de l'élimination réductrice est plus lente. L'élimination réductrice du 2,6-diméthylthiophénolate est 24 fois plus lente que l'élimination réductrice du 3,4-diméthylthiophénolate. Ensuite, les effets électroniques ont été étudiés en modifiant la nature de substituants en position *para* sur le groupement thiophénolate. A une température de 50 °C en présence de triphénylphosphine (2 eq.), la vitesse de l'élimination réductrice diminue selon l'ordre suivant : *p*-OMe > *p*-Me > *p*-H > *p*-Cl. Cet ordre est l'inverse de celui déterminé pour la formation de thioéther d'aryle et d'alkyle.<sup>57</sup>

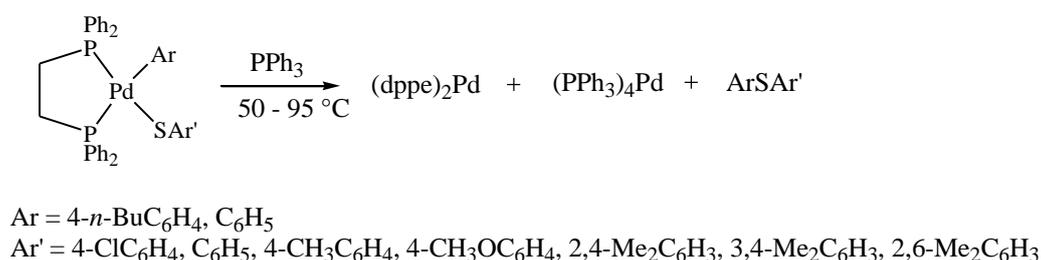


Figure 142 : étude des complexes Pd/DPPE arènthiolato aryle

L'effet de l'agent piégeant, triphénylphosphine PPh<sub>3</sub>, permet d'améliorer le rendement de la réaction et d'augmenter la vitesse de l'élimination réductrice dans le sens de la formation du diarylthioéther. De plus, il est supposé que cela affecte la sélectivité des intermédiaires réactionnels en inhibant la formation de sous-produits. En l'absence de triphénylphosphine, il se forme des diaryles. Le mécanisme réactionnel de la formation de ces diaryles n'a pas été déterminé.

L'effet du ligand a aussi été examiné en comparant les ligands DPPE, DPPP, DPPBz, DPPF et TRANSPHOS (Figure 143). L'augmentation de l'angle P-Pd-P de 85,8° à 174,7° facilite l'élimination réductrice vers la formation du thioéther de diaryle. Ceci a aussi été démontré dans les réactions de couplage carbone-carbone<sup>59</sup> et carbone-azote.<sup>60</sup> L'augmentation de la vitesse de l'élimination réductrice est aussi due à l'augmentation de l'angle de morsure car un angle de morsure important force les deux groupements aryle et

<sup>59</sup> Brown, J. M. ; Guiry, P. J. *Inorg. Chim. Acta.* **1994**, 220, 249-259.

<sup>60</sup> a) Driver, M. S. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7217-7218. b) Wolfe, J. P. ; Wagaw, S. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7215-7216.

thiophénolate à se rapprocher l'un de l'autre, formant ainsi un état de transition favorable à l'élimination réductrice.<sup>61</sup>

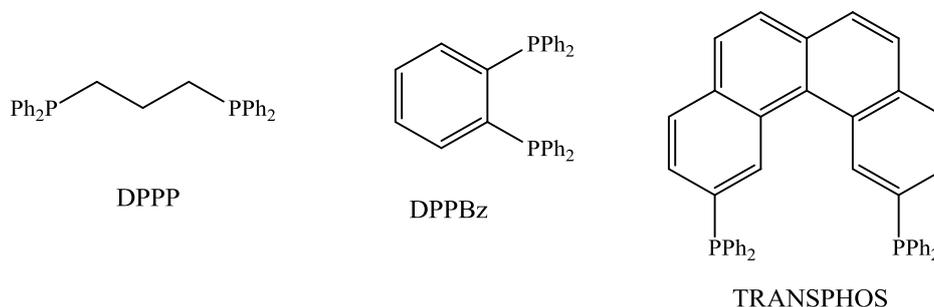
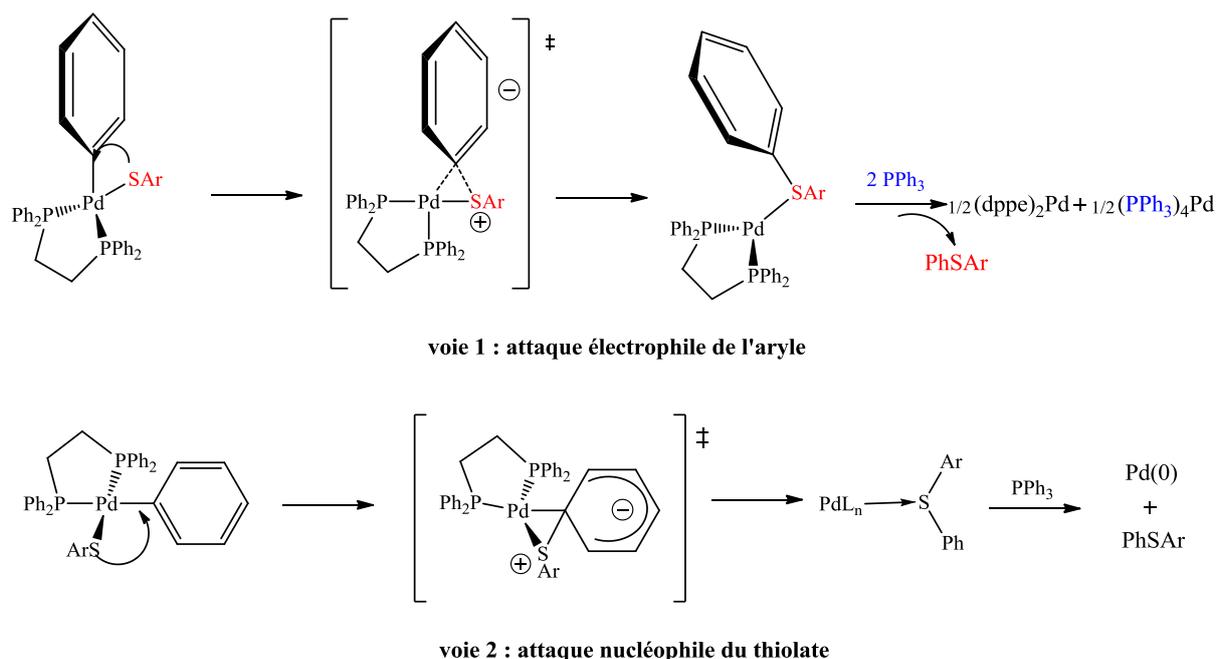


Figure 143 : ligands diphosphines possédant différents angles de morsure

Des mécanismes potentiels pour l'élimination réductrice ont été décrits pour les complexes du palladium(II). L'élimination réductrice peut s'effectuer par un couplage synchrone entre le groupement aryle et le groupement thiophénolate comme pour l'élimination de l'éthane à partir de complexe diméthylé.<sup>62</sup> Il peut aussi s'agir d'une migration de l'un des groupements vers un autre. Cette seconde voie pourrait impliquer soit une migration du groupement aryle (voie 1, Figure 144) soit une attaque nucléophile du groupement thiophénolate sur le groupement aryle (voie 2, Figure 144).

<sup>61</sup> a) Kohara, T. ; Yamamoto, T. ; Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, 265-281. b) Gramlich, V. ; Consiglio, G. *Helv. Chim. Acta.* **1979**, *62*, 1016-1024. c) Steffen, W. L. ; Palenik, G. *J. Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 2432-2442.

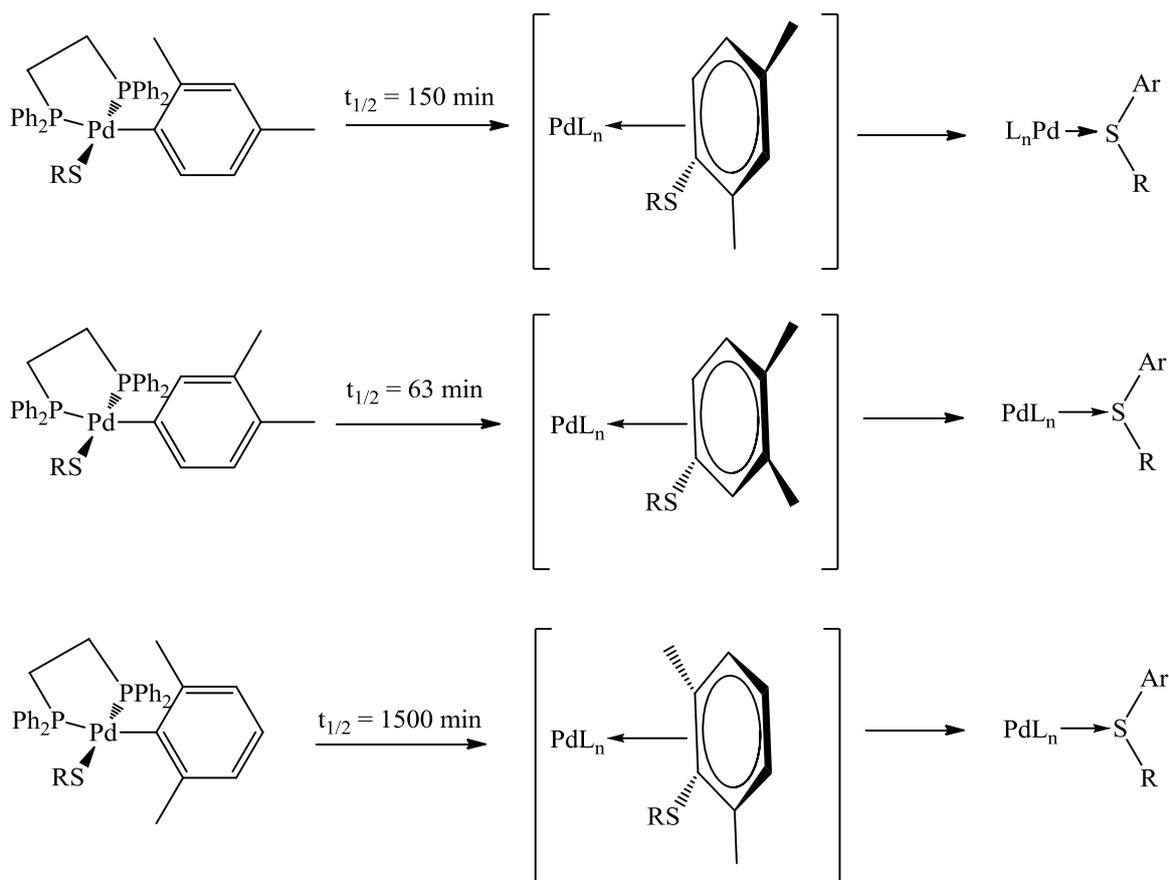
<sup>62</sup> Morvskiy, A. ; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4182-4186.



**Figure 144 : mécanisme d'élimination réductrice par migration des groupements portés par le palladium**

Le mécanisme de migration permettrait probablement que le système  $\pi$  du groupement aryle puisse se coordonner au centre métallique. Ceci a déjà été démontré pour les alcènes.<sup>63</sup> La coordination de ce système  $\pi$  sur le métal pendant le cycle catalytique permettrait probablement de stabiliser les états de transition. De plus, si le système du groupement aryle se coordine au centre métallique, les effets stériques de ce groupement aryle sont donc à prendre en considération (Figure 145). Ceci a déjà été démontré auparavant.<sup>57</sup> Plus la présence de substituants autour de la liaison carbone-palladium du groupement aryle est importante, plus l'élimination réductrice est lente. Avec le 2,4-diméthylthiophénolate, le temps  $t_{1/2}$  pour lequel la moitié du thioéther de diaryle est formé, est de 2,4 plus élevé que celui du 3,4-diméthylthiophénolate et 10 fois plus faible que celui du 2,6-diméthylthiophénolate.

<sup>63</sup> *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed. (Eds T. P. Collmann, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke), University Science Books: Mill Valley, CA, **1987**.

Figure 145 : coordination du métal au système  $\pi$  de l'arène lors de la migration

#### IV.2. Etude mécanistique menée avec le ligand Josiphos

Pour la réaction de couplage carbone-soufre catalysée au palladium, Hartwig et coll. ont rapporté les détails de chaque étape du cycle catalytique pour le système palladium/*Josiphos* à partir de différents précurseurs du palladium.<sup>64</sup> Comme vu précédemment, *Josiphos* est un ligand alkylbisphosphine riche en électrons qui est très efficace dans la préparation des thioéthers à partir d'alkyle thiols et de thiophénols (Figure 131). Les complexes palladium/*Josiphos* permettent de catalyser les couplages de bromures ou chlorures d'aryle avec des thiols aromatiques ou aliphatiques portant divers groupements fonctionnels avec des quantités de catalyseurs très faibles.<sup>53,54,55</sup> D'après l'étude mécanistique d'Hartwig, le mécanisme de la réaction de couplage en présence de *Josiphos* n'est pas simple.

En effet, la réalisation en conditions stœchiométrique des trois étapes principales du cycle catalytique –addition oxydante de l'halogénure d'aryle, puis transmétallation du thiolate de

<sup>64</sup> Alvaro, E. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7858-7868.

départ, et élimination réductrice du thiol d'arrivée montre qu'elles s'effectuent très rapidement (quelques minutes) à température ambiante, loin des conditions de température et de temps requises pour les réactions catalytiques (plusieurs heures au-delà de 100 °C). Pour expliquer ces différences fondamentales la présence d'états stationnaires très stables *hors du cycle catalytique* a été postulée et démontrée. C'est donc la concentration d'espèces *au sein du cycle catalytique et hors du cycle catalytique*, et la vitesse de formation de l'espèce active à partir des états stationnaires qui limite le système et non pas la vitesse des étapes élémentaires.

Ainsi, la combinaison de la phosphine *Josiphos* à différents précurseurs palladiés mène à la formation de divers complexes identifiés comme espèces majoritaires du palladium(II) ou du palladium(0), et stables mais *hors du cycle catalytique*: c'est-à-dire le bis thiolate de palladium(II) [*Josiphos*Pd(SR)<sub>2</sub>] **a**, le complexe dinucléaire de palladium(0) [(*Josiphos*Pd)<sub>2</sub>(μ<sup>2</sup>-η<sup>2</sup>-dba)], **b**, et le complexe hydrure [*Josiphos*Pd(SR)(H)], **c**, dont nous détaillons la formation et la réactivité dans la suite.

Ainsi, la réaction de couplage entre le *p*-chlorotoluène et le *p*-méthoxythiophénol en présence de 10 mol% de catalyseur Pd<sup>II</sup>(OAc)<sub>2</sub> et de *Josiphos*, à 110 °C en présence de *t*-BuOK, ne mène pas au thioéther de diaryle recherché, mais à un complexe bis-thiolate de palladium **a** (Figure 146). La même réaction effectuée en présence de Pd<sup>0</sup>(dba)<sub>2</sub>/*Josiphos* conduit à un composé dinucléaire du palladium **b**, ponté par une dibenzylidène acétone du type [(*Binap*Pd)<sub>2</sub>(μ<sup>2</sup>-η<sup>2</sup>-dba)], comme représenté par la structure de RX analogue avec la diphosphine *Binap*, détaillée ci-dessous (Figure 147).

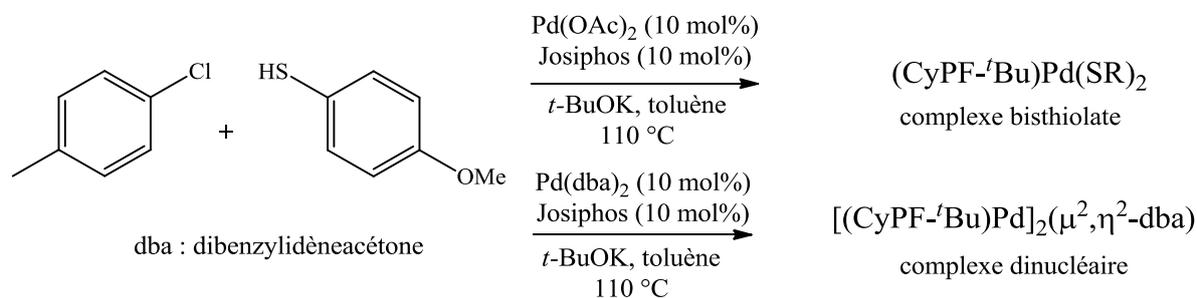


Figure 146 : étude du couplage entre le *p*-chlorotoluène et *p*-méthoxythiophénol en présence de sources différentes de palladium

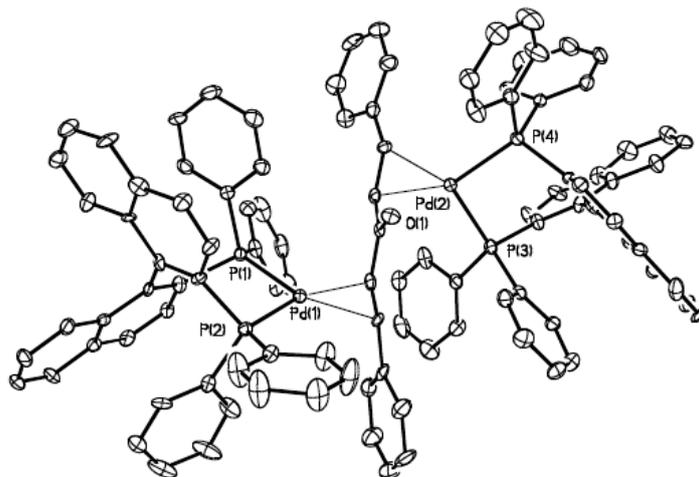
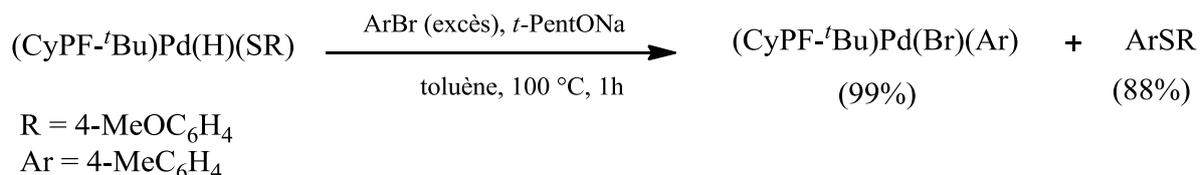


Figure 147 : issu du « Supporting Information » de l'article *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 3584-3591

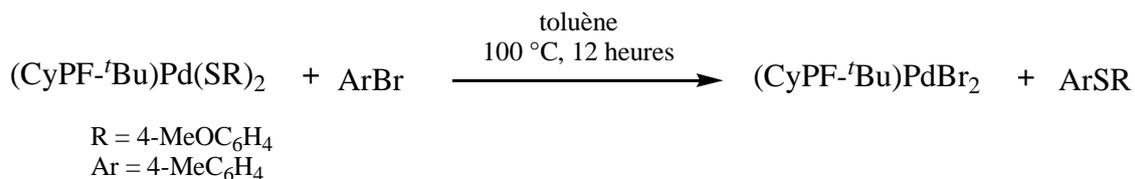
En utilisant ces deux systèmes en conditions stœchiométriques, aucun thioéther de diaryle n'est obtenu. Cependant, par l'utilisation directe du complexe appartenant au cycle catalytique  $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{CyPF-}^t\text{Bu})(p\text{-tolyl})(\text{Br})]$  (1 mol%), préformé par addition oxydante de l'analogue aryle bromé, avec  $\text{HS}(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)$  la conversion en thioéther de diaryle est totale après 24 h de réaction à haute température.

Le suivi par résonance magnétique nucléaire du couplage précédent en présence du complexe  $[\text{Pd}(\text{CyPF-}^t\text{Bu})(p\text{-tolyl})(\text{Br})]$  (10 mol%) a été réalisé dans le but d'identifier l'espèce majoritaire en présence. A température ambiante, la formation d'un nouveau complexe hydrure du palladium thiolate **c** :  $\text{Pd}(\text{CyPF-}^t\text{Bu})(\text{H})[\text{S}(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)]$  (H et  $-\text{P}(t\text{-Bu})_2$  en position mutuelle *cis*) prédomine largement (de même avec un thiol aliphatique  $\text{HSi-Pr}$ ). Ce complexe, qui se positionnerait hors du cycle catalytique présumé, mis en présence d'un excès de 4-bromotoluène et d'une base (Figure 148) forme le complexe  $(\text{CyPF-}^t\text{Bu})\text{Pd}(\text{Br})(\text{Ar})$  et le thioéther de diaryle recherché. Ainsi, le complexe **c** hydrure de palladium apparaît comme un état stationnaire précurseur de l'espèce active  $(\text{CyPF-}^t\text{Bu})\text{Pd}(0)$  pour l'addition oxydante de  $\text{ArX}$ .



**Figure 148 : réaction d'ArBr avec le complexe hydridure de palladium thiolate**

De manière identique, une étude sur le complexe **a** bis thiolate de palladium (II)  $\text{Pd}(\text{CyPF-}^t\text{Bu})[\text{S}(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)]_2$  a été menée en présence d'halogénures d'aryle (Figure 149). La réaction du complexe bis thiolate avec le 4-bromotoluène mène au complexe  $\text{Pd}(\text{CyPF-}^t\text{Bu})(\text{Br})_2$  et à la formation du thioéther de diaryle désiré. Pendant la réaction, il se forme un complexe intermédiaire :  $\text{Pd}(\text{CyPF-}^t\text{Bu})(\text{SR})(\text{Br})$ . Les mêmes résultats ont été obtenus avec des chlorures d'aryle à la seule différence que le temps de la réaction est plus élevé (de 12 h à 48 h).



**Figure 149 : étude du complexe bithiolate  $\text{Pd}(\text{CyPF-}^t\text{Bu})[\text{S}(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)]_2$**

Finalemment concernant l'espèce du palladium(0) [ $(\text{JosiphosPd})_2(\mu^2\text{-}\eta^2\text{-dba})$ ], **b**, la dissociation du ligand dba, permettant de générer l'espèce active pour l'addition oxydante du *p*-chlorotoluène,  $(\text{CyPF-}^t\text{Bu})\text{Pd}(0)$ , se fait lentement et au-delà de 100 °C (43 % en 24 h), à 60 °C après 24 h on ne constate pas de réaction d'addition oxydante.

Ainsi, les études montrent la nécessité d'une activation au-delà de 100 °C et de temps au-delà de l'heure, pour obtenir à partir des états stationnaires **a**, **b**, et **c** les thioéthers désirés en pourcentage limité.

Pour ce qui concerne l'étude cinétique des trois étapes élémentaires du cycle présumé, l'addition oxydante du *p*-chlorotoluène sur le complexe palladium (0) de  $\text{Pd}(\text{CyPF-}^t\text{Bu})[\text{P}(o\text{-tolyl})_3]$  (*P(o-tolyl)*<sub>3</sub> est indispensable pour stabiliser l'intermédiaire Pd(0)) s'effectue en moins de 15 minutes à 25 °C dans des conditions stœchiométriques. L'étape de transmétallation permettant la réaction du complexe d'aryle palladium halogéné avec le thiol aromatique ou aliphatique en présence de *tertio*-butoxyde de sodium *t*-BuONa se réalise en

moins de 5 minutes à température ambiante. L'élimination réductrice du thioéther de diaryle à partir du complexe d'aryle palladium thiolate s'effectue en moins d'une minute à température ambiante. On peut donc en déduire que toutes les étapes élémentaires du cycle catalytique pour la thioéthérisation des chlorures d'aryle en présence de *Josiphos* se réalisent très rapidement à température ambiante à partir des espèces actives. Au contraire, les passages précédents d'entrée dans le cycle catalytique, à partir des trois espèces majoritairement stables formées **a**, **b**, et **c** sont très lents.

Pour compléter l'étude de l'influence de *Josiphos*, la vitesse de l'élimination réductrice avec le complexe palladium/*Josiphos* a pu être comparée à la vitesse de l'élimination réductrice avec le complexe palladium/*DiPPF* (Figure 150). L'élimination réductrice en présence de *Josiphos* s'effectue en moins d'une minute à température ambiante afin de former le thioéther de diaryle. En présence de *DiPPF* (Figure 126), l'élimination réductrice à 5 °C mène à 7 % de thioéther de diaryle recherché. A 20 °C, après 5 minutes de réaction, 25 % du thioéther de diaryle s'est formé, puis après 35 minutes, il y a 71 % de thioéther désiré présent dans le milieu. L'élimination réductrice en présence de *Josiphos* est donc rapide par rapport à d'autres ligands tels que *DiPPF*. Cette rapidité de réaction lors de l'élimination réductrice est attribuée a priori à l'encombrement stérique important généré par les substituants di-*tertio*-butylphosphine et dicyclohexylphosphine présents sur les atomes de phosphore.

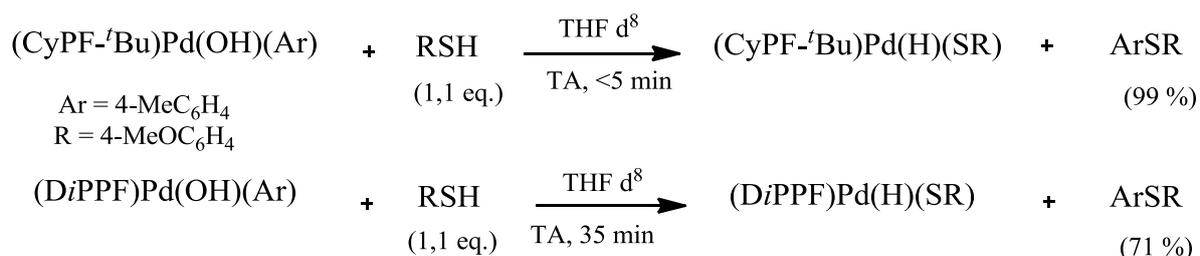
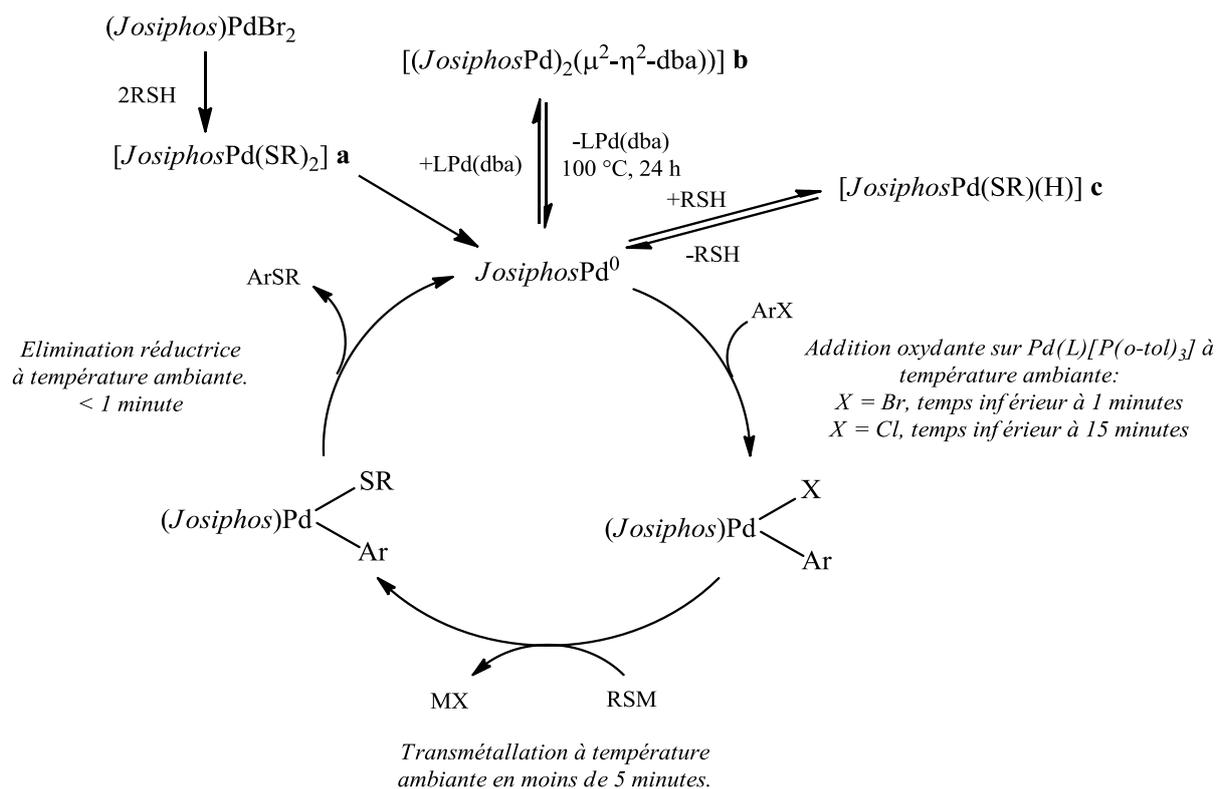


Figure 150 : comparaison des vitesses de l'élimination réductrice entre *Josiphos* et *DiPPF*

En résumé des études précédentes, un système catalytique complet mais complexe combinant un cycle catalytique et des états stationnaires *hors cycle* a été proposé (Figure 151).



**Figure 151 :** cycle catalytique du couplage C–S proposé par Alvaro et Hartwig concernant Pd/Josiphos

Il permet d'identifier clairement que l'enjeu d'amélioration du système catalytique de la réaction de couplage C–S tiendrait plus à une formation facilitée d'espèces actives palladium/ligands (et donc à l'utilisation de nouveaux ligands) qu'à l'optimisation d'étapes élémentaires d'AO, TM et ER relativement faciles.

### IV.3. Conclusions et perspectives

L'analyse bibliographique présentée ci-avant, montre que l'étude de la synthèse de thioéthers de diaryle au palladium a été relativement restreinte en comparaison de ce qui a été réalisé pour les couplages analogues carbone-azote d'amination et les couplages carbone-oxygène d'éthérisation.

Pour résumer les points clés, divers systèmes catalytiques utilisant des ligands phosphines bidentes ont pu être développés et deux types de ligands phosphines ont été plus particulièrement efficaces : les diphosphines d'éthers de diaryle de type Xantphos,<sup>49,51,52</sup> et certaines diphosphines ferrocéniques.<sup>50,53,54,55</sup> Notamment, le ligand Josiphos est très efficace

pour les réactions de couplage carbone-soufre avec des charges catalytiques assez faibles, voire très faibles, et des temps de réactions assez courts.<sup>52,53,54,55</sup> Un seul système catalytique mettant en jeu un ligand monodente *N*-carbène a été développé à notre connaissance.<sup>56</sup> Pour ce qui concerne spécifiquement le couplage C–S d'hétéroaromatiques, les études se sont limitées à quelques rares exemples dont les pyridines substituées par un halogénure en position 2 ou 3, et sur des hétéroaromatiques à cinq chaînons.<sup>49,51</sup>

Nous avons vu que ces réactions de couplage C–S fonctionnent avec des substrats iodures, bromures et chlorures d'aryle. Divers solvants aprotiques peu polaires ou apolaires ont été utilisés : le toluène, le 1,4-dioxane et le diméthoxyéthane DME. La source de palladium utilisée est soit une source de palladium(II) comme le diacétate de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub>, soit une source de palladium(0) comme le tris(dibenzylidèneacétone) de palladium(0) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Diverses bases ont été utilisées aussi bien des bases fortes (*tert*-butoxyde de sodium ou de potassium *t*-BuONa ou *t*-BuOK, bis(triméthylsilyl)amide de lithium ou de sodium LiHMDS ou NaHMDS) que des bases faibles (le carbonate de césium Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, le carbonate de potassium K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

Pour finir, nous avons observé qu'étonnamment la synthèse organique des thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle a été très largement négligée comme dans le cas du couplage d'éthérisation évoqué au chapitre précédent. Il nous a donc paru intéressant d'examiner les performances des ligands phosphines ferrocéniques multidentes (tridentes et tétridentes) puisque ce genre d'auxiliaires n'a jamais été utilisé auparavant pour le couplage C–S, et qu'ils montrent des caractéristiques en couplage C–O pallado-catalysé très différentes des ligands monodentes et bidentes chélatants habituels (voir partie II). La comparaison des performances des polyphosphines ferrocéniques en éthérisation et thioéthérisation pourrait aussi revêtir un caractère fondamental intéressant pour la différenciation mécanistique des réactions.

Ainsi pour l'étude de l'influence des phosphines ferrocéniques multidentes en couplage C–S pallado-catalysé, notre attention s'est portée sur la synthèse de thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle afin de développer un système polyvalent et sélectif sur une gamme d'hétérocycles aromatiques avec l'utilisation de substrats chlorures et l'optimisation des quantités de palladium/ligand en dessous de 1 mol%.

## V. Synthèse de thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle : résultats et discussion

### V.1. Conditions opératoires pour la thiolation de la 2-chloropyridine avec le thiophénol

Comme pour le couplage C–O d'éthérisation, le dimère de chlorure de palladium allyle  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  a été utilisé comme source de palladium et la réaction de couplage C–S est effectuée dans le toluène. Deux bases ont été testées une base forte le *tert*-butoxyde de sodium *t*-BuONa et une base plus faible le phosphate de potassium  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (Figure 152). En l'absence de palladium et d'auxiliaire catalytique, aucun résultat n'est obtenu, écartant la possibilité de thioéthérisation par substitution nucléophile aromatique de la 2-chloropyridine (rapportée comme étant possible dans l'eau<sup>13</sup>). En présence de palladium et en l'absence d'auxiliaire catalytique, aucune réaction de couplage n'est observée non plus. En absence de base, le thioéther d'hétéroaryle désiré, le 2-(phénylthio)pyridine **3a**, n'est pas obtenu et là aussi les substrats restent inchangés.

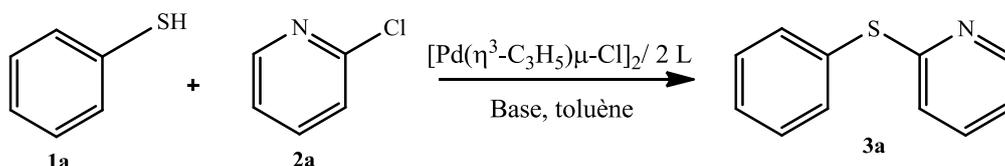


Figure 152 : réaction-test de criblage des conditions opératoires pour le couplage carbone-soufre

Afin d'examiner les conditions de ce couplage catalysé au palladium, les ligands ferrocéniques polyphosphines synthétisés au sein du laboratoire ont été utilisés (Figure 153). Chaque base, *t*-BuONa et  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , a été testée avec les différents ligands. Si la charge catalytique en palladium est inférieure à 1 mol% soit 0,5 mol% de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$ , le phosphate de potassium  $\text{K}_3\text{PO}_4$  ne permet pas d'effectuer la réaction de couplage et la conversion est nulle.

Différents ligands 1,1'-diphosphines ferrocéniques ont été testés afin d'évaluer l'influence des différents groupements portés par les atomes de phosphores (**L1**, **L2**, **L3**). Pour observer l'influence d'une coordination tridente et la conformation libre ou bloquée par des groupements *tertio*-butyles du squelette ferrocénique, des ligands triphosphines ferrocéniques **L4**, **L5**, **L6** ont été étudiés. La réaction de couplage C–S a aussi été effectuée à

l'aide de ligands tétraphosphines afin d'examiner l'influence d'une conformation bloquée (**L7**) et l'influence d'une coordination du ligand **L8**, par rapport au ligand **L1** (DPPF).

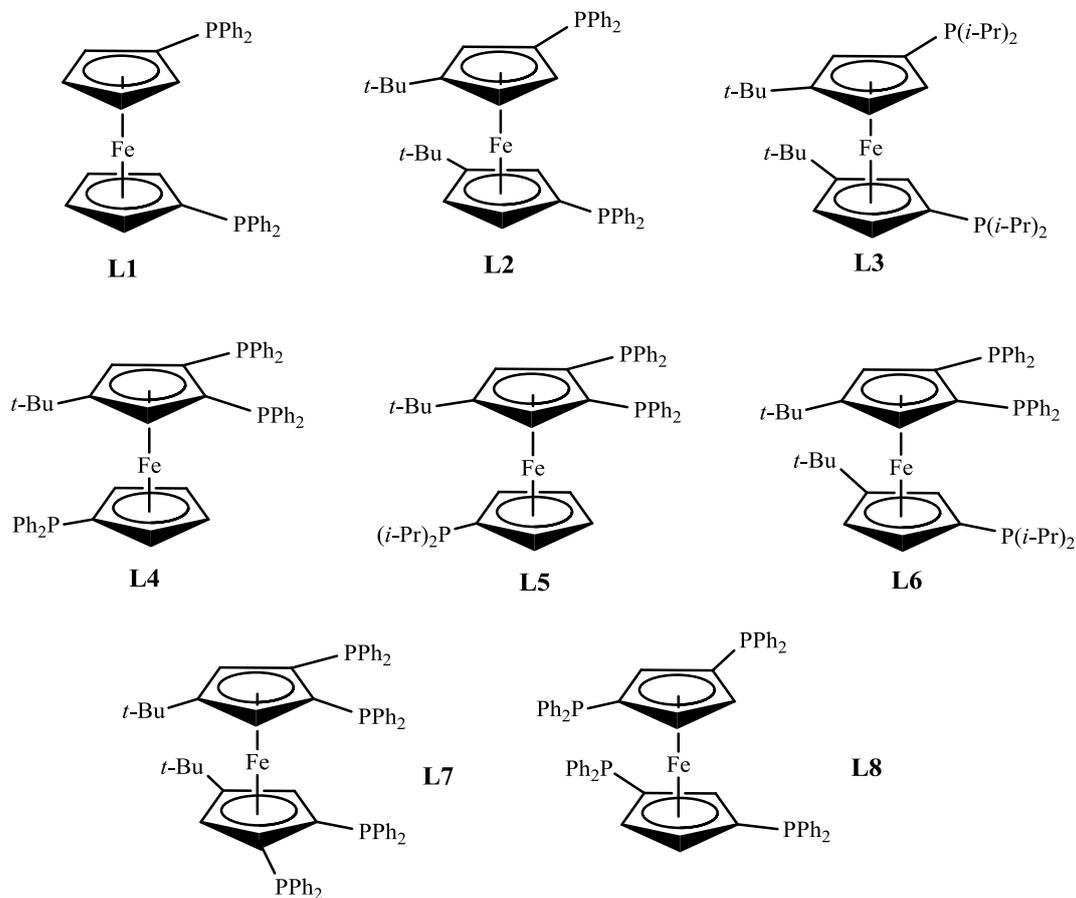


Figure 153 : ligands testés pour le couplage carbone-soufre

Tableau 11 : performances catalytiques des ligands polyphosphines ferrocéniques pour l'hétéroarylation du thiophénol **1a** par la 2-chloropyridine **2a**

Entrée	Ligand	Charge Pd (mol%)	Conversion (%)	Rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>L1</b>	0,2	50	46
2	<b>L2</b>	0,2	10	–
3	<b>L3</b>	0,2	25	–
4	<b>L4</b>	0,2	100	93
5	<b>L5</b>	0,2	100	95
6	<b>L6</b>	0,2	0	–
7	<b>L7</b>	0,2	0	–
8	<b>L8</b>	0,2	100	97

[a]  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]:\text{ligand L } 1:2$ , thiophénol **1a** (2 mmol), 2-chloropyridine **2a** (1 eq., 2 mmol), *t*-BuONa (1,4 eq., 2,8 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 17 heures, sous argon. [b] Rendement isolé en moyenne sur deux essais ou plus.

D'après le Tableau 11, le ligand diphosphine **L1** (DPPF) mène à une conversion incomplète avec une charge de 0,2 mol% de palladium, soit 0,1 mol% de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$ , tandis que les ligands diphosphines **L2** et **L3** ne mènent pas au composé désiré (entrées 1-3). Les triphosphines **L4** et **L5** permettent d'obtenir le composé **3a** avec des rendements de 93 et 95 % (entrées 4 et 5), tandis que la triphosphine **L6** n'est pas efficace dans la réaction de couplage C–S avec une charge de palladium de 0,2 mol% (entrée 6). Avec une charge de 0,2 mol% en palladium, la réaction de couplage C–S n'a pas lieu à l'aide du ligand tétraphosphine **L7** (entrée 7). À l'aide du ligand tétraphosphine **L8**, le composé **3a** est obtenu avec un rendement de 97 % (entrée 8). On peut constater que les ligands **L1** et **L8** possèdent des points communs au niveau de la structure ferrocénique.

Avec des charges catalytiques inférieures à 0,2 mol%, soit 0,1 mol% de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$ , la conversion n'est pas totale pour les ligands **L1**, **L4**, **L5** et **L8**. Cependant, pour permettre une discrimination plus nette des performances de ces ligands, et en particulier les triphosphines **L4** et **L5** et la surprenante tétraphosphine **L8**, la réaction-test a été modifiée

pour un substrat réputé plus difficile.<sup>54</sup> L'hétéroarylation du 4-méthylthiophénol **1b** avec la 2-chloropyridine **2a** a été étudiée afin d'obtenir le 2-(4-méthylphénylthio)pyridine **3h** (Figure 154). Les résultats obtenus sont décrits dans le Tableau 12. Avec la diphosphine **L1** (DPPF), la conversion n'est pas totale et le composé **3h** est obtenu avec 62 % de rendement (entrée 1). Avec les triphosphines **L4** et **L5**, aucune réaction n'est observée (entrées 2 et 3). En présence de 0,1 mol% de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  soit 0,2 mol% de palladium et de 0,2 mol% de ligand **L8**, la conversion est totale et le rendement de la réaction s'élève à 98 % (entrée 4). Avec une charge de 0,1 mol% de palladium soit 0,05 mol% de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  avec le ligand **L8**, la conversion s'élève à 46 % au bout de 17 h de réaction.

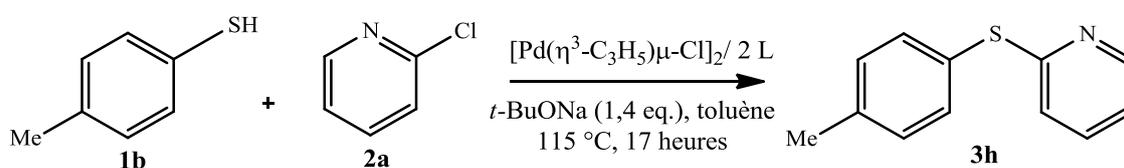


Figure 154 : réaction de couplage entre le 4-méthylthiophénol **1b** et la 2-chloropyridine **2a**

Tableau 12 : performances catalytiques des ligands pour le couplage entre le 4-méthylthiophénol **1b** et la 2-chloropyridine **2a**

Entrée	Ligand	Charge Pd (mol%)	Conversion (%)	Rendement (%)
1	<b>L1</b>	0,2	88	62
2	<b>L4</b>	0,2	0	–
3	<b>L5</b>	0,2	0	–
4	<b>L8</b>	0,2	100	98

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$ :ligand L 1:2, thiophénol **1a** (2 mmol), 2-chloropyridine **2a** (1 eq., 2 mmol), *t*-BuONa (1,4 eq., 2,8 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 17 heures, sous argon.

De manière surprenante, l'étude comparative des performances des ligands souligne que la tétraphosphine ferrocénique **L8** fonctionnalisée en positions 1,1',3,3' des anneaux cyclopentadiényles présente des performances supérieures à toutes les autres en termes de conversion et de reproductibilité de synthèse. Les performances approchantes, quoi que moins bonne de DPPF (**L1**), suggèrent que la formation de complexes au palladium chélates hétéroannulaires-1,1' conduirait à de meilleurs performances. Cependant, l'exacte coordination au palladium de **L8** est intrigante puisque de multiples possibilités sont ouvertes d'espèces monodentes, ou chélatantes hétéroannulaires-1,1' (binucléaire-3,3' ou pas), voire à

large angle de morsure si des chélates homoannulaire-1,3 se forment, bien que l'environnement paraisse très peu favorable (plus de contrainte que Xantphos). L'identification d'espèces intermédiaires constituera ici un enjeu d'intérêt.

En résumé, les conditions opératoires optimales mettent en jeu un équivalent de thiophénol, un équivalent d'halogénure d'hétéroaryle, 0,1 mol% de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  soit 0,2 mol% de palladium, 0,2 mol% de ligand **L8**, 1,4 équivalents de *tertio*-butoxyde de sodium. La réaction est conduite dans 5 mL de toluène à 115 °C pendant 17 h sous atmosphère inerte.

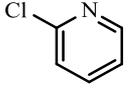
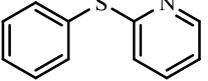
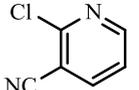
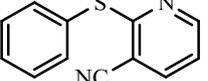
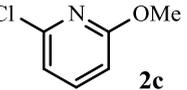
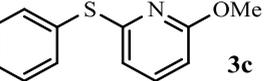
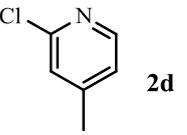
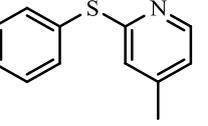
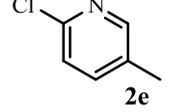
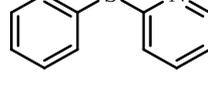
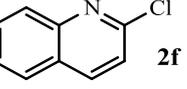
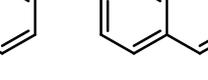
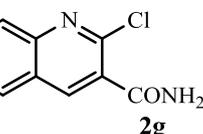
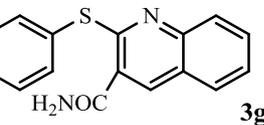
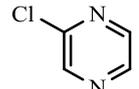
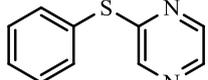
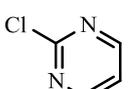
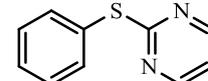
## V.2. Hétéroarylation du thiophénol **1a** avec des halogénures d'hétéroaryle catalysée par une faible charge de palladium/ligand

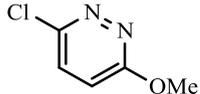
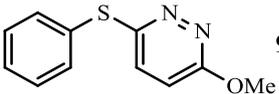
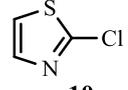
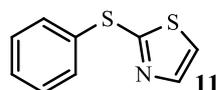
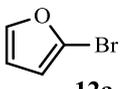
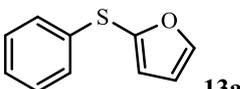
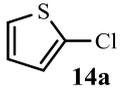
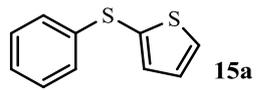
Après avoir déterminé les conditions opératoires optimales, le couplage du thiophénol **1a** a été étudié avec divers dérivés fonctionnalisés de la 2-chloropyridine (Tableau 13). Ceux-ci tolèrent le couplage avec le thiophénol **1a** dans d'excellentes conditions (entrées 2-5). Avec la 2-chloro-3-cyanopyridine **2b** appauvrie en électrons, le composé **3b** est obtenu avec un rendement isolé de 95 %. Une conversion quantitative du composé **3c**, à partir de la 2-chloro-6-méthoxypyridine **2c** enrichie en électrons, est obtenue, le rendement s'élève à 89 %. Les thioéthers **3d** et **3e** sont obtenus respectivement à partir des chlorures d'aryle **2d** et **2e** avec des rendements très satisfaisants (88 et 84 %). Cependant pour le composé **3e**, la charge de palladium doit être augmentée à 0,4 mol%, soit 0,2 mol% de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$ , afin que la conversion soit totale. La 2-chloroquinoléine **2f** est aisément convertie pour mener au produit **3f** avec un rendement de 97 % (entrée 6). Le couplage du thiophénol **1a** avec un dérivé amide de la 2-chloroquinoléine **2g** n'a pas permis d'obtenir le composé **3g** recherché (entrée 7), car le dérivé amide **2g** se décompose au cours de la réaction.

Le couplage de chlorures de dihéteroarène comme la 2-chloropyrazine **4** et la 2-chloropyrimidine **6a** mènent respectivement aux composés **5** (97 %) et **7a** (98 %) avec d'excellents rendements (entrées 8 et 9). Le couplage du thiophénol **1a** avec 3-chloro-6-méthoxypyridazine **8** mène à la synthèse du composé **9** avec un excellent résultat si la charge de palladium s'élève à 0,4 mol%, soit 0,2 mol% de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  (entrée 10).

Ensuite, notre intérêt s'est porté sur les hétérocycles à cinq chaînons. Le 2-chlorothiazole **10** permet d'obtenir un résultat satisfaisant pour mener au produit **11** avec un rendement de 93 % (entrée 11). Le 2-bromofurane **12a** mène au composé **13a** avec un rendement de 92 % en présence de 0,4 mol% de palladium soit 0,2 mol%  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})]_2$  (entrée 12). Au contraire pour le 2-chlorothiophène **14a**, aucune réaction de couplage n'a lieu (entrée 13). Cela semble montrer qu'une activation électronique, soit par l'utilisation de bromures, soit par la présence d'un autre hétéroatome, est nécessaire ici pour un couplage effectif.

 Tableau 13 : hétéroarylation du thiophénol **1a** avec divers dérivés de la 2-chloropyridine **2a**

Entrée	Halogénure d'hétéroarène	Produit	Rendement (%)
1	 <b>2a</b>	 <b>3a</b>	98
2	 <b>2b</b>	 <b>3b</b>	95
3	 <b>2c</b>	 <b>3c</b>	89
4	 <b>2d</b>	 <b>3d</b>	88
5	 <b>2e</b>	 <b>3e</b>	84 <sup>a</sup>
6	 <b>2f</b>	 <b>3f</b>	97
7	 <b>2g</b>	 <b>3g</b>	0 <sup>a</sup>
8	 <b>4</b>	 <b>5</b>	97
9	 <b>6a</b>	 <b>7a</b>	98

10	 <b>8</b>	 <b>9</b>	92 <sup>a</sup>
11	 <b>10</b>	 <b>11</b>	93
12	 <b>12a</b>	 <b>13a</b>	81 <sup>a</sup>
13	 <b>14a</b>	 <b>15a</b>	0

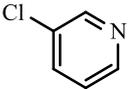
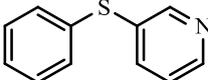
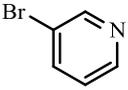
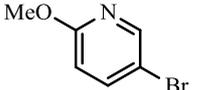
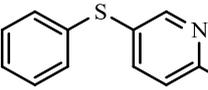
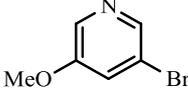
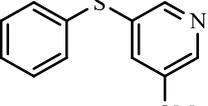
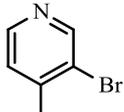
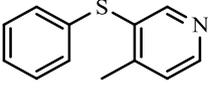
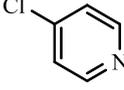
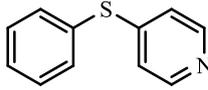
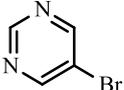
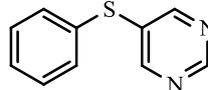
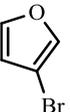
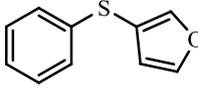
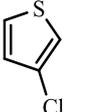
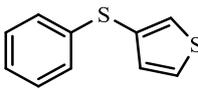
[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> (0,1 mol%):ligand **L8** 1:2, thiophénol **1a** (2 mmol), halogénure d'hétéroaryle (1 eq., 2 mmol), *t*-BuONa (1,4 eq., 2,8 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 17 heures, sous argon. [a] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 0,2 mol%. [b] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 1 mol%.

Le couplage du thiophénol **1a** a été ensuite étudié avec diverses pyridines halogénées en position C3 et C4 (Tableau 14). En effet, ces positions de substitutions sont nettement plus désactivées que la position C2 de l'halogénure sur l'hétéroarène.<sup>65</sup>

La thioéthérisation en position C3 de la pyridine a été testée à partir de la 3-chloropyridine **16a**, pour laquelle aucune réaction n'a lieu même si la charge catalytique est doublée (entrée 1). En revanche, à partir de la 3-bromopyridine **16b** (entrée 2), le composé **17a** est obtenu avec un rendement supérieur à 86 % sachant que la charge catalytique doit s'élever à 1 mol% pour atteindre une conversion totale. Puis, les dérivés de la 3-bromopyridine enrichis en électrons ont également été étudiés (entrées 3-5). Avec une charge de palladium de 2 mol% soit 1 mol% de [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub>, des résultats très satisfaisants ont été obtenus respectivement de 78 %, 84 % et 85 % pour les composés **17b**, **17c** et **17d**. Le couplage du thiophénol **1a** avec la 4-chloropyridine **18** ne mène pas au composé **19** recherché, la conversion est nulle (entrée 6). Avec la 5-bromopyrimidine **6b**, aucune réaction de couplage n'est observée non plus, même si la quantité de catalyseur est augmentée (entrée 7). Le couplage avec des cycles à cinq chaînons halogénés en position C3 montre que le 3-bromofurane **12b** réagit très efficacement avec une charge de palladium s'élevant à 0,4 mol% soit 0,2 mol% de [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub>, le composé recherché **13b** est obtenu avec 75 % de rendement (entrées 8 et 9). Le 3-chlorothiophène ne réagit pas dans ces conditions.

<sup>65</sup> Cho, E. J. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6552-6555.

Tableau 14 : couplage entre le thiophénol **1a** et les halogénures d'hétéroaryle

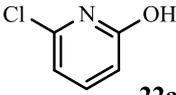
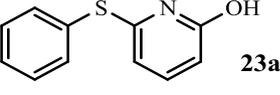
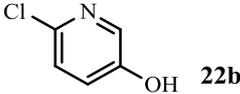
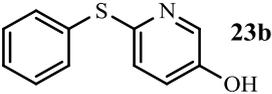
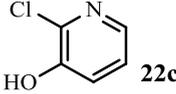
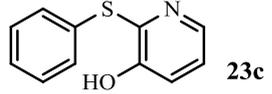
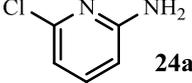
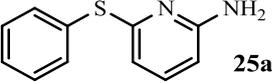
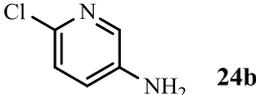
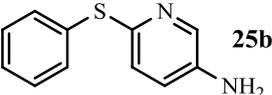
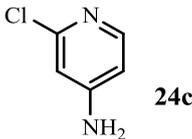
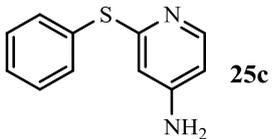
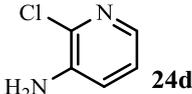
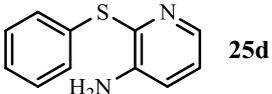
Entrée	Halogénure d'hétéroarène	Produit	Rendement (%)
1	 <b>16a</b>	 <b>17a</b>	0 <sup>a,b</sup>
2	 <b>16b</b>	<b>17a</b>	86 <sup>b</sup>
3	 <b>16c</b>	 <b>17b</b>	78 <sup>b</sup>
4	 <b>16d</b>	 <b>17c</b>	84 <sup>b</sup>
5	 <b>16e</b>	 <b>17d</b>	85 <sup>b</sup>
6	 <b>18</b>	 <b>19</b>	0 <sup>b</sup>
7	 <b>6b</b>	 <b>7b</b>	0 <sup>b</sup>
8	 <b>12b</b>	 <b>13b</b>	75 <sup>a</sup>
9	 <b>14b</b>	 <b>15b</b>	0

[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> (0,1 mol%):ligand **L8** 1:2, thiophénol **1a** (2 mmol), halogénure d'hétéroaryle (1 eq., 2 mmol), *t*-BuONa (1,4 eq., 2,8 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 17 heures, sous argon. [a] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 0,2 mol%. [b] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 1 mol%.

La tolérance à des fonctions plus sensibles aux conditions d'expérience, portées sur la 2-chloropyridine, a été aussi examinée (fonctions hydroxyles et amines non-protégées, Tableau 15). Aucune réaction de couplage n'est observée pour les 2-chlorohydroxypyridines substituées en position C3, C5, ou C6 du cycle pyridine (entrées 1-3), même avec une augmentation de la charge du catalyseur à 1 mol%. Pour les amino-2-chloropyridines

substituées en position C3, C4, C5, ou C6, au contraire, des rendements très satisfaisants ont été obtenus avec 0,4 mol% de palladium soit 0,2 mol%  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  (entrées 4-7). Ces résultats sont particulièrement intéressants en termes de sélectivité dans la mesure où les conditions ne conduisent à aucun couplage C–N et donc permettent d'éviter la protection amide des groupes  $-\text{NH}_2$ .

**Tableau 15 : hétéroarylation du thiophénol **1a** avec des chlorures d'hétéroaryle portant une fonction amine ou hydroxyle**

Entrée	Halogénure d'hétéroarène	Produit	Rendement (%)
1	 <b>22a</b>	 <b>23a</b>	0 <sup>b</sup>
2	 <b>22b</b>	 <b>23b</b>	0 <sup>b</sup>
3	 <b>22c</b>	 <b>23c</b>	0 <sup>b</sup>
4	 <b>24a</b>	 <b>25a</b>	92 <sup>b</sup>
5	 <b>24b</b>	 <b>25b</b>	81 <sup>b</sup>
6	 <b>24c</b>	 <b>25c</b>	74 <sup>b</sup>
7	 <b>24d</b>	 <b>25d</b>	85 <sup>b</sup>

$[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  (0,1 mol%):ligand **L8** 1:2, thiophénol **1a** (2 mmol), halogénure d'hétéroaryle (1 eq., 2 mmol), *t*-BuONa (1,4 eq., 2,8 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 17 heures, sous argon. [a]  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  = 0,2 mol%. [b]  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  = 1 mol%.

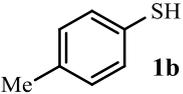
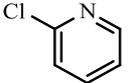
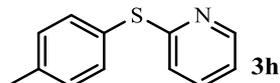
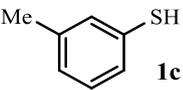
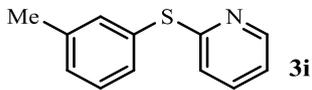
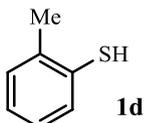
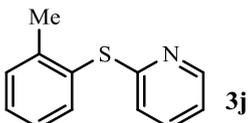
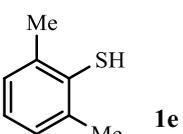
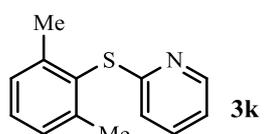
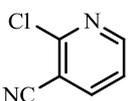
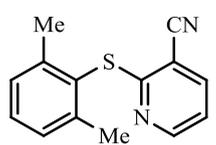
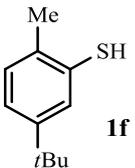
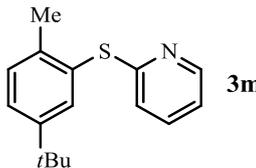
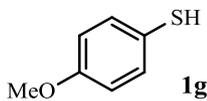
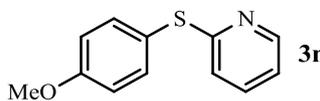
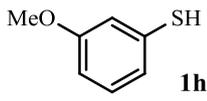
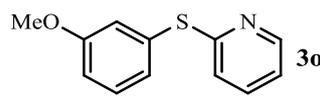
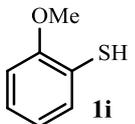
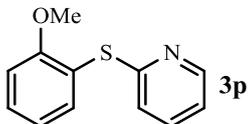
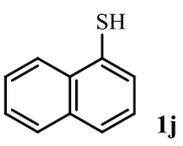
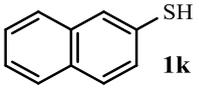
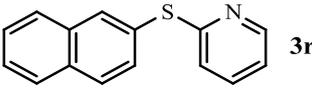
### V.3. Hétéroarylation à partir de thiols aromatiques fonctionnalisés

Les performances du système catalytique se sont avérées satisfaisantes en termes de champs de substrats hétéroaromatiques à six et cinq chaînons utilisables, puisque des substrats aussi divers que les pyridine, quinoléine, pyrimidine, pyrazine, thiazole, furane et de nombreux dérivés fonctionnalisés ont été couplés au thiophénol. La tolérance à la fonctionnalisation des thiols est aussi un enjeu majeur. Ainsi l'hétéroarylation des thiols aromatiques enrichis en électrons a été examinée (Tableau 16). Divers méthylthiophénols ont été couplés avec la 2-chloropyridine **2a** (entrées 1-4). Le 4-méthylthiophénol **1b** mène au composé **3h** avec un rendement de 98 %. Des résultats très satisfaisants ont été obtenus pour les différents thioéthers méthylés. Cependant, une charge de palladium de 0,4 mol%, soit 0,2 mol%  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$ , est requise pour obtenir les composés **3i** et **3k** avec une conversion totale. Le composé **3i** est obtenu avec un rendement de 89 %. Pour le thioéther **3k** obtenu avec un rendement de 93 %, l'augmentation nécessaire de la charge est probablement due à l'encombrement stérique des groupements méthyles en position *ortho*. Ceci est confirmé par l'obtention du thioéther **3l** avec 83 % de rendement à l'aide de 0,4 mol% de palladium, soit 0,2 mol% de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  (entrée 5). Cependant, on peut observer qu'une gêne stérique engendrée par les groupements méthyles du thiophénol **1e** en position *ortho* et le groupement cyano en position C3 sur la 2-chloro-3-cyanopyridine **2e** ne bloque pas le processus catalytique.

La réaction de couplage du 3-*tert*-butyl-6-méthylthiophénol avec la 2-chloropyridine mène au composé **3m** recherché avec un rendement de 95 % (entrée 6). Le couplage des différents *para*, *mé*ta et *ortho* méthoxy-thiophénols a été testé avec la 2-chloropyridine **2a** (entrées 7-9). D'excellents rendements ont été obtenus pour les composés *para* et *mé*ta **3n** et **3o** (95 % et 91%, entrées 7 et 8). Cependant, pour le couplage du *m*-méthoxy-thiophénol **1h** une charge de 0,2 mol% est nécessaire afin d'obtenir une conversion totale. Pour l'*o*-méthoxythiophénol **1i**, aucune réaction de couplage n'a eu lieu montrant une combinaison d'effet électronique et stérique particulièrement délétère (entrée 9).

Notre intérêt s'est aussi porté sur les thio-naphtalènes **1j** et **1k** (entrées 10 et 11). Seul le 2-thio-naphtalène **1k** réagit avec la 2-chloropyridine **2a** afin de donner le thioéther **3r** avec un rendement de 90 %, **1j** plus encombré ne réagissant pas ; cela semble confirmer que l'empêchement stérique sur le thiol est une limite à la réaction.

Tableau 16 : hétéroarylation des thiols aromatiques enrichis en électrons

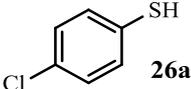
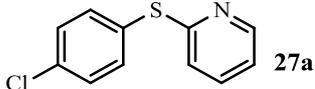
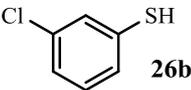
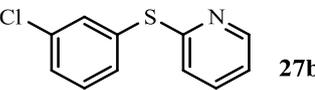
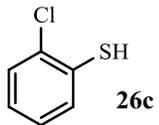
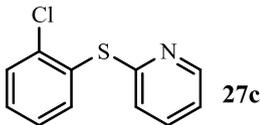
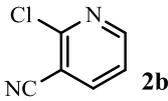
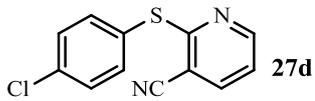
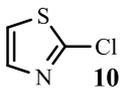
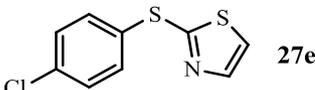
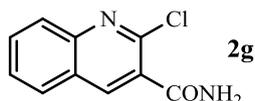
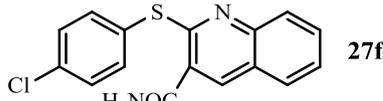
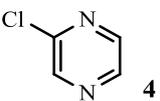
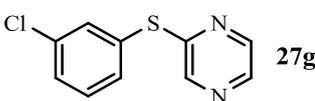
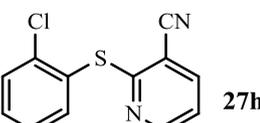
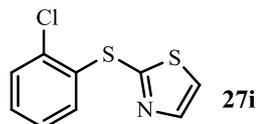
Entrée	Thiophénol fonctionnalisé	Halogénure d'hétéroarène	Produit	Rendement (%)
1	 <b>1b</b>	 <b>2a</b>	 <b>3h</b>	98
2	 <b>1c</b>	<b>2a</b>	 <b>3i</b>	89 <sup>a</sup>
3	 <b>1d</b>	<b>2a</b>	 <b>3j</b>	93
4	 <b>1e</b>	<b>2a</b>	 <b>3k</b>	90 <sup>a</sup>
5	<b>1e</b>	 <b>2e</b>	 <b>3l</b>	83 <sup>a</sup>
6	 <b>1f</b>	<b>2a</b>	 <b>3m</b>	95
7	 <b>1g</b>	<b>2a</b>	 <b>3n</b>	95
8	 <b>1h</b>	<b>2a</b>	 <b>3o</b>	91 <sup>a</sup>
9	 <b>1i</b>	<b>2a</b>	 <b>3p</b>	0 <sup>a</sup>
10	 <b>1j</b>	<b>2a</b>	 <b>3q</b>	0 <sup>a</sup>
11	 <b>1k</b>	<b>2a</b>	 <b>3r</b>	91

[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> (0,1 mol%):ligand **L8** 1:2, dérivé du thiophénol (2 mmol), halogénure d'hétéroaryle (1 eq., 2 mmol), *t*-BuONa (1,4 eq., 2,8 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 17 heures, sous argon. [a] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 0,2 mol%. [b] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 1 mol%.

Notre étude s'est aussi portée sur des thiols dont la substitution avec des fonctions plus réactives permettrait de poursuivre une construction moléculaire, comme les chlorothiophénols (Tableau 17). Les effets mésomères et inductifs « contraires » des substituants halogénures induit un doute sur la prévalence d'un caractère donneur ou accepteur d'électrons (en particulier en fonction de leur position sur le cycle), rendant aussi ces substrats intéressants à étudier. Le *p*-chlorothiophénol **26a** et le *o*-chlorothiophénol **26c** mènent respectivement aux composés **27a** et **27c** avec des rendements excellents (87 et 91 %, entrées 1 et 3). Aucun sous-produit issu d'autres réactions de couplage n'est observé. Seul, le *m*-chlorothiophénol **26b** ne réagit pas même dans des conditions de charge de palladium augmentées à 0,4 mol%, soit 0,2 mol%  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  (entrée 2).

Le *p*-chlorothiophénol **26a** a été testé avec divers chlorures d'hétéroaryle plus complexes (entrées 4-6). Seul le thioéther **27d**, portant une fonction cyano en  $\alpha$ , a été obtenu avec un excellent rendement de 96 % (entrée 4), les chlorothiazole et chloronaphtalène testés n'ont pu être couplés (entrées 5 et 6). A nouveau, le *m*-chlorothiophénol **26b**, dont l'addition oxydante (AO) semble limitante, ne permet pas un couplage avec la 2-chloropyrazine **4** (entrée 7). Comme vu précédemment, l'*o*-chlorothiophénol **26c** est aussi un substrat dont le couplage est possible : avec le 2-chloro-3-cyanopyridine **2b**, le thioéther **27h** est obtenu avec un résultat très satisfaisant (92 %, entrée 8). Le 2-chlorothiazole **10** n'est pas couplé (entrée 9).

Tableau 17 : hétéroarylation de chlorothiophénols

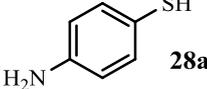
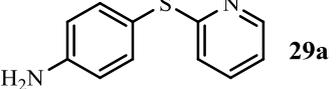
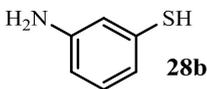
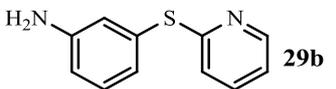
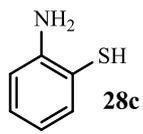
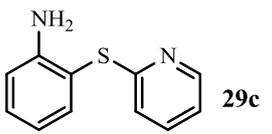
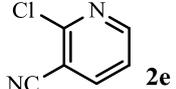
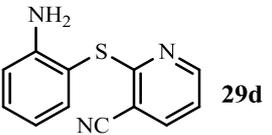
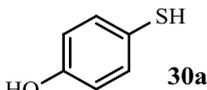
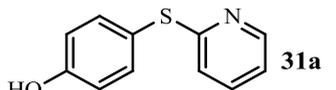
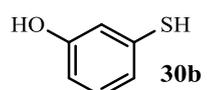
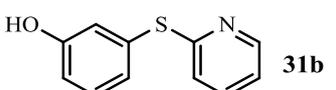
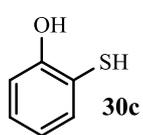
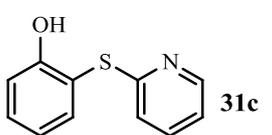
Entrée	Chloro thiophénol	Halogénure d'hétéroarène	Produit	Rendement (%)
1	 <b>26a</b>	<b>2a</b>	 <b>27a</b>	87
2	 <b>26b</b>	<b>2a</b>	 <b>27b</b>	0 <sup>a</sup>
3	 <b>26c</b>	<b>2a</b>	 <b>27c</b>	91
4	<b>26a</b>	 <b>2b</b>	 <b>27d</b>	96
5	<b>26a</b>	 <b>10</b>	 <b>27e</b>	0 <sup>a</sup>
6	<b>26a</b>	 <b>2g</b>	 <b>27f</b>	0 <sup>a</sup>
7	<b>26b</b>	 <b>4</b>	 <b>27g</b>	0 <sup>a</sup>
8	<b>26c</b>	<b>2b</b>	 <b>27h</b>	92
9	<b>26c</b>	<b>10</b>	 <b>27i</b>	0 <sup>a</sup>

[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> (0,1 mol%):ligand **L8** 1:2, dérivé du thiophénol (2 mmol), halogénure d'hétéroaryle (1 eq., 2 mmol), *t*-BuONa (1,4 eq., 2,8 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 17 heures, sous argon. [a] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 0,2 mol%. [b] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 1 mol%.

Les thiophénols portant des groupes fonctionnels hydroxyle et amino sont aussi des substrats intéressants à étudier, en particulier en l'absence de protection. En effet, dans nos conditions de travail ces fonctions sont susceptibles d'entrer en compétition pour le couplage avec le groupe thiol (Tableau 18). Nous constatons qu'à partir des amino-thiophénols et des hydroxy-thiophénols, les réactions de couplage avec les 2-chloropyridine **2a** ou **2e** sont

décevantes et difficiles à rationaliser. Ainsi, la formation des composés **29b**, **29c** et **31c** n'a pas été observée (entrées 2, 3 et 7). Au contraire, les thioéthers d'hétéroaryle **29a**, **29d**, **31a** et **31b** ont été clairement identifiés par RMN du proton (entrées 1, 4-6). Cependant lors de l'étape de purification les composés se dégradent et aucun rendement isolé ne peut être obtenu. Nous avons essayé différentes méthodes incluant colonnes chromatographique de silice ou alumine, plaques préparatives de silice, ou lavage ainsi que cristallisation, sans pouvoir résoudre ce problème.

Tableau 18 : hétéroarylation des thiophénols portant une fonction amine ou hydroxyle

Entrée	Thiophénol	Halogénure d'hétéroarène	Produit	Rendement (%)
1	 <b>28a</b>	<b>2a</b>	 <b>29a</b>	Conversion totale, rendement nul
2	 <b>28b</b>	<b>2a</b>	 <b>29b</b>	0 <sup>a,b</sup>
3	 <b>28c</b>	<b>2a</b>	 <b>29c</b>	0 <sup>a,b</sup>
4	<b>28c</b>	 <b>2e</b>	 <b>29d</b>	Conversion totale, rendement nul
5	 <b>30a</b>	<b>2a</b>	 <b>31a</b>	Conversion totale, rendement nul
6	 <b>30b</b>	<b>2a</b>	 <b>31b</b>	Conversion totale, rendement nul
7	 <b>30c</b>	<b>2a</b>	 <b>31c</b>	0 <sup>a,b</sup>

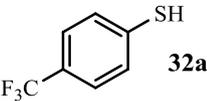
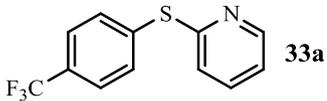
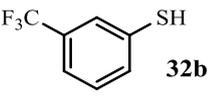
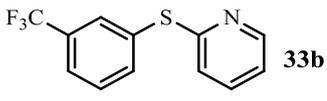
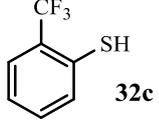
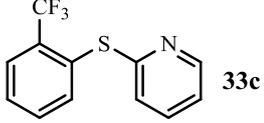
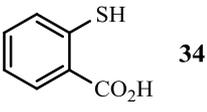
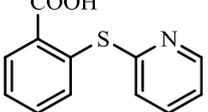
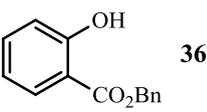
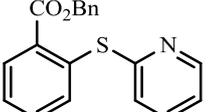
[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> (0,1 mol%):ligand L 1:2, dérivé du thiophénol (2 mmol), halogénure d'hétéroaryle (1 eq., 2 mmol), *t*BuONa (1,4 eq., 2,8 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 17 heures, sous argon. [a] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 0,2 mol%. [b] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 1 mol%.

#### V.4. Hétéroarylation à partir de thiols aromatiques appauvris en électrons

Nous avons noté au cours de l'analyse bibliographique que la majorité des thiophénols substitués utilisés portent des groupements donneurs alkyles, l'utilisation de thiols aromatiques appauvris en électrons étant absente.

Ainsi quelques dérivés du thiophénol appauvris en électrons ont été examinés comme les (trifluorométhyl)-thiophénols ou l'acide 2-mercaptobenzoïque (Tableau 19). Il est apparu évident que la réaction de couplage semble très difficile à accomplir pour ce type de composé. Ainsi, seul le 4-(trifluorométhyl)-thiophénol **32a** dont l'effet inductif attracteur est éloigné du groupe réactif –SH, mène au thioéther recherché **33a** avec 41 % de rendement isolé en présence de 0,4 mol% de catalyseur, la conversion étant complète mais la purification problématique. Aucune conversion n'étant obtenue pour **32b** et **32c** même à 2 mol% de catalyseur, la question se pose ici de la difficulté à former efficacement le thiolate avec le système base/solvant utilisé.

Tableau 19 : hétéroarylation de thiols aromatiques appauvris en électrons

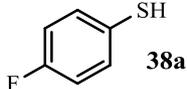
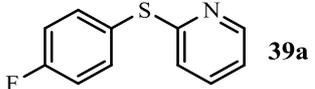
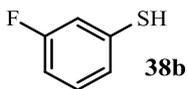
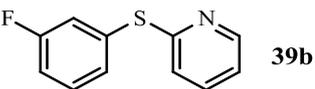
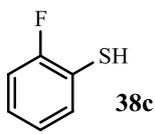
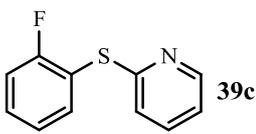
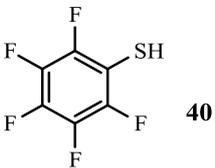
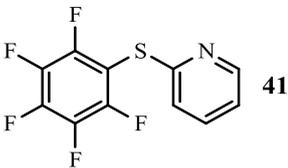
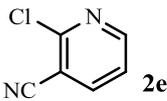
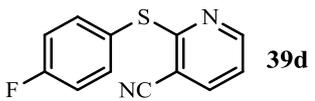
Entrée	Thiophénol appauvri en électron	Halogénure d'hétéroarène	Produit	Rendement (%)
1	 <b>32a</b>	<b>2a</b>	 <b>33a</b>	41 <sup>a</sup>
2	 <b>32b</b>	<b>2a</b>	 <b>33b</b>	0 <sup>a</sup>
3	 <b>32c</b>	<b>2a</b>	 <b>33c</b>	0 <sup>a</sup>
4	 <b>34</b>	<b>2a</b>	 <b>35</b>	0 <sup>a,b</sup>
5	 <b>36</b>	<b>2a</b>	 <b>37</b>	0 <sup>a,b</sup>

[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> (0,1 mol%):ligand **L8** 1:2, dérivé du thiophénol (2 mmol), 2-chloropyridine **2a** (1 eq., 2 mmol), *t*-BuONa (1,4 eq., 2,8 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 17 heures, sous argon. [a] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 0,2 mol%. [b] [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> = 1 mol%

## V.5. Hétéroarylation de thiols aromatiques fluorés

L'introduction d'un atome de fluor dans les composés médicinaux permet généralement d'améliorer le transport membranaire, la solubilité et la stabilité métabolique comparés aux analogues non fluorés. Nous avons donc étudié l'hétéroarylation de divers fluorothiophénols (Tableau 20). Les meilleurs résultats ont été obtenus pour le *p*-fluorothiophénol **38a** avec un rendement de 91 % pour le composé **39a** (entrée 1). Le *m*-fluoro-thiophénol **38b** et l'*o*-fluoro-thiophénol **38c** mènent respectivement aux thioéthers **39b** et **39c** avec des rendements isolés plus faibles, respectivement de 24 et 25 %, qui s'expliquent par une dégradation du thioéther lors de la purification par plaque préparative de silice (entrées 2 et 3, 0,2 mol% de catalyseur sont nécessaires à la réaction menant au composé **39c** substitué en *ortho*). Un excellent rendement de 96 % a été obtenu à partir de **38a** pour le composé **39d** fonctionnalisé avec un groupement cyano sur le noyau pyridine (entrée 5). Une réaction de couplage avec le pentafluoro-thiophénol **40** a été testée, mais aucune formation de produit n'a été observée (entrée 4).

Tableau 20 : hétéroarylation de fluoro-thiophénols

Entrée	Fluoro-thiophénol	Halogénure d'hétéroarène	Produit	Rendement (%)
1	 <b>38a</b>	<b>2a</b>	 <b>39a</b>	91
2	 <b>38b</b>	<b>2a</b>	 <b>39b</b>	24
3	 <b>38c</b>	<b>2a</b>	 <b>39c</b>	25 <sup>a</sup>
4	 <b>40</b>	<b>2a</b>	 <b>41</b>	0 <sup>a</sup>
5	<b>38a</b>	 <b>2e</b>	 <b>39d</b>	96

[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> (0,1 mol%):ligand **L8** 1:2, fluorothiophénol (2 mmol), halogénure d'hétéroaryle (1 eq., 2 mmol), *t*-BuONa (1,4 eq., 2,8 mmol), toluène (5 mL), 115 °C, 17 heures, sous argon. [a] Charge catalytique = 0,4 mol%. [b] Charge catalytique = 2 mol%.

## V.6. Etudes mécanistiques préliminaires

Des analyses RMN du phosphore  $^{31}\text{P}$  ont été effectuées afin d'observer la formation des complexes palladium/ligand **L8**. L'expérience met en jeu un équivalent de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  et deux équivalents de ligand tétraphosphine **L8** comme utilisé dans le système catalytique pour la réaction de couplage C-S. Les composés sont mélangés à température ambiante sous argon et leur évolution est surveillée immédiatement par RMN. Le spectre obtenu après quelques minutes Figure 155 montre l'existence de plusieurs espèces en solution. La partie A comprise entre 23 et 35 ppm montre la présence de complexes du palladium(II). La partie B comprise entre 2 et 20 ppm montre l'existence d'espèces actives de palladium(0). La partie C entre -18 et -25 ppm confirme qu'une partie du ligand **L8** est libre en solution, non coordonné au palladium. Avec ce spectre RMN  $^{31}\text{P}$ , nous pouvons constater une formation très rapide des complexes de palladium(0) à partir du  $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-allyl})]_2$ .

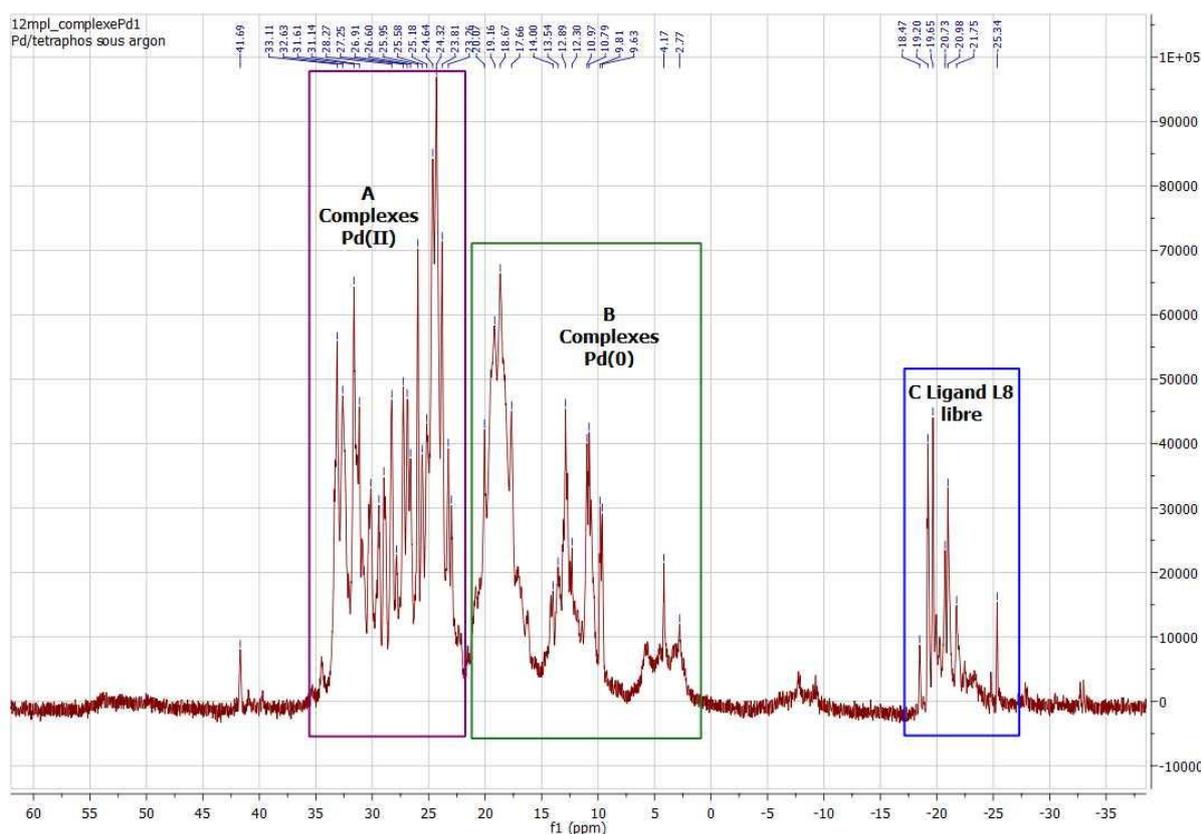


Figure 155 : spectre RMN  $^{31}\text{P}$  des espèces palladium/ligand **L8**

Afin de pouvoir déterminer la structure moléculaire préférentielle du complexe palladium/ligand **L8**, plusieurs tests de cristallisation ont été effectués. Tous les tests ont été

menés à l'abri de la lumière dans des flacons de 5 mL avec bouchon. Divers solvants (toluène, méthanol, éthanol, dichlorométhane, chloroforme, heptane, pentane, *isopropanol*, cyclohexane) et différents mélanges de solvants (toluène/heptane, toluène/méthanol, toluène/chloroforme, toluène/cyclohexane, toluène/pentane, heptane/éthanol, cyclohexane/chloroforme) ont été testés à différentes températures, à température ambiante et à basse température (2 °C). Aucun résultat pertinent n'a été obtenu.

Cependant, à la suite d'étude de RMN, la structure de rayons X présentée Figure 156 a été obtenue à partir de cristaux formés dans un tube RMN dans le chloroforme deutéré à température ambiante. La formation des cristaux montre l'isolement d'un complexe dinucléaire possédant une coordination 1,1' et 3,3' du type DPPF mais avec une contrainte stérique plus forte. L'espèce palladium(0) formée est très réactive car l'addition oxydante du chloroforme deutéré peut être accomplie à température ambiante comme le montre la structure RX.

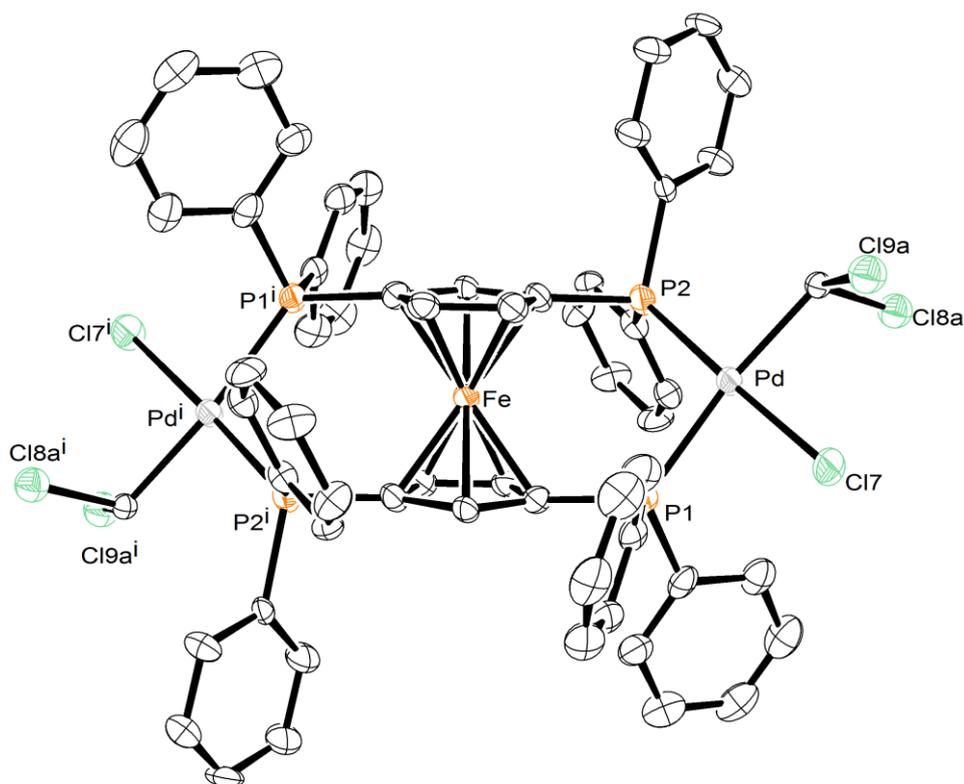


Figure 156 : structure Ortep après addition oxydante du chloroforme sur le complexe palladium/ligand L8

Pour la formation de ce composé dinucléaire, on peut imaginer le mécanisme détaillé ci-dessous (Figure 157) qui implique la dissociation spontanée du chlorure d'allyle et la réduction en Pd(0) du complexe puis l'addition oxydante facile du chloroforme. La stoechiométrie de formation du dimère implique l'existence de phosphine libre.

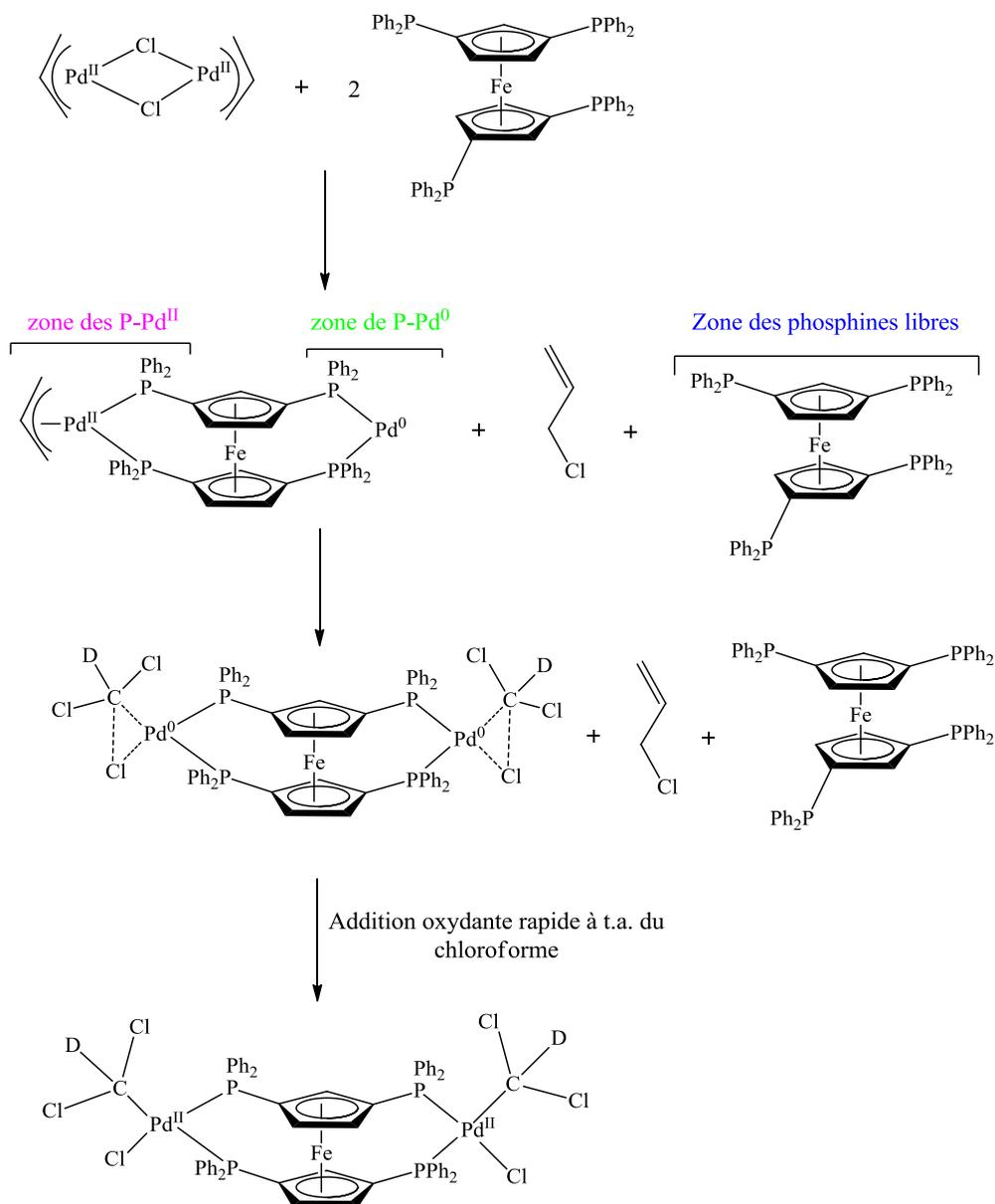


Figure 157 : Mécanisme détaillé proposé pour la formation du complexe dinucléaire

## VI. Conclusions et perspectives

La thioéthérisation de thiophénols fonctionnalisés par des hétérocycles aromatiques catalysée au palladium n'avait pas bénéficié jusqu'ici d'études approfondies dédiées de manière transversale aux familles de cycles à six et cinq chaînons. Ainsi, un système combinant le palladium et un ligand tétraphosphine ferrocénique efficace et relativement polyvalent, stable à l'air et facile à manipuler, a été mis au point pour la synthèse de thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle en utilisant 0,2 mol% de palladium au départ de chlorures hétéroaromatiques. Les performances du système catalytique se sont avérées satisfaisantes en termes de champs de substrats hétéroaromatiques à six et cinq chaînons utilisables, puisque des substrats aussi divers que les pyridine, quinoline, pyrimidine, pyrazine, thiazole, furane et de nombreux dérivés fonctionnalisés ont été couplés au thiophénol. La tolérance à la fonctionnalisation des thiols est aussi une avancée intéressante avec en particulier les amino-2-chloropyridines substituées en position C3, C4, C5, ou C6 pour lesquelles des rendements très satisfaisants ont été obtenus lors de couplage C-S avec 0,4 mol% de palladium. Ces résultats sont notables en termes de sélectivité et permettent d'éviter la protection amide des groupes -NH<sub>2</sub>.

Le système catalytique mis au point a aussi ses limites. Le couplage des 3-chlorohétéroarènes n'a pu être réalisé, mais en revanche pour cette position de substitution le couplage des 3-bromohétéroarènes est possible, y compris avec des substituants électro-donneurs dans différentes positions, en présence d'une quantité de catalyseur comprise entre 0,4 et 2 mol% de palladium. Par ailleurs, il semble très difficile de coupler les thiophénols portant des substituants électro-attracteurs et un seul exemple a pu être réalisé. Ce qui explique aussi l'absence de ce genre de couplage dans la bibliographie, y compris celle concernant le ligand *Josiphos*. Les couplages avec les fluoro-thiophénols sont possibles mais les produits terminaux posent des problèmes de purifications qu'il faudra résoudre (idem pour les substrats hydroxylés). Certaines limites à dépasser ont été aussi repérées concernant le couplage de substrats de type chloro-thiophénols, en particulier lorsqu'ils sont en position *mé*ta du groupe -SH.

D'après le spectre RMN <sup>31</sup>P, il se forme aisément de multiples espèces de palladium(0) et de palladium(II). La structure RX a permis déterminer la formation d'un complexe dinucléaire ayant une coordination 1,1' et 3,3' avec une forte contrainte stérique.

Afin de mieux comprendre les résultats catalytiques obtenus, une étude mécanistique est à envisager pour déterminer l'étape limitante de la réaction et de déterminer les espèces actives lors du cycle catalytique. Ce travail est en cours avec nos partenaires de Singapour.

Avec cette étude, nous avons démontré que le couplage C-S pour former des thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle est possible avec des ligands polyphosphines ferrocéniques. Il serait alors possible d'envisager la synthèse de radiotraceurs de la famille des thioéthers de diaryles pour à terme par exemple l'étude in-vivo des transporteurs de sérotonine cérébraux tels envisagés dans la suite du programme du laboratoire (Figure 158).

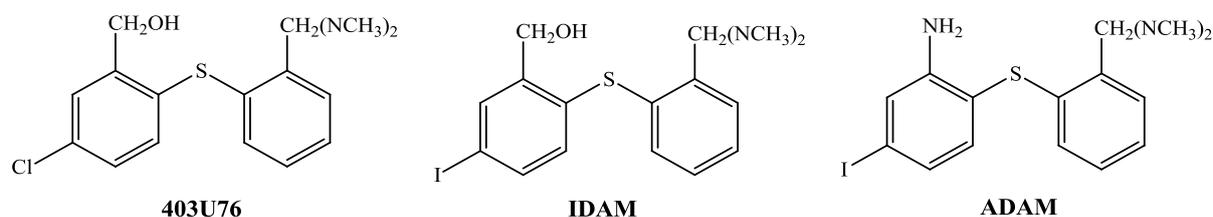


Figure 158 : exemples de radiotraceurs de la famille des thioéthers de diaryle

## VII. Partie expérimentale

### VII.1. Synthèse et caractérisation du ligand L8 1,1',3,3'-tétra(diphénylphosphino)ferrocène

A 0,38 g (2,99 mmol) de chlorure de fer (II)  $\text{FeCl}_2$  sont ajoutés à température ambiante 2,64 g (5,99 mmol, 2 eq.) de sels de 1,3-bis(diphénylphosphino)cyclopentadiényllithium dans 50 mL de tétrahydrofurane THF distillé. Après avoir chauffé pendant 4 heures à reflux, le mélange réactionnel est filtré sur 2 cm de silice et le solvant est évaporé. L'huile est ensuite purifiée par colonne chromatographique sur gel de silice avec un mélange de solvant toluène/hexane (1/1) comme éluant. Une solution orange est obtenue dont le solvant est évaporé pour donner 2 g d'un solide orange stable à l'air **L8** (2,16 mmol, 73 %).

Point de fusion : 180 °C.

Analyse élémentaire : Théorique pour  $\text{C}_{58}\text{H}_{46}\text{FeP}_4$ : C, 75,50; H, 5,02. Expérimental C, 75,30; H, 4,93.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 7,03–7,50 (m, 20H, Ph), 4,40 (s, 1H, Cp), 3,97 (s, 2H, Cp).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 139,3 (m, *i*-Ph), 134,0 (pt,  $J_{\text{PC}+\text{P}'\text{C}} = 30$  Hz, *o*'''-Ph), 133,7 (pt,  $J_{\text{PC}+\text{P}'\text{C}} = 60$  Hz, *o*'-Ph), 133,3 (pt,  $J_{\text{PC}+\text{P}'\text{C}} = 60$  Hz, *o*'-Ph), 133,1 (pt,  $J_{\text{PC}+\text{P}''\text{C}} = 30$  Hz, *o*-Ph), 128,5 (pd,  $J_{\text{PC}+\text{P}'\text{C}} = 23$  Hz, *m*-Ph), 128,2 (pt,  $J_{\text{PC}+\text{P}'\text{C}} = 7$  Hz, *p*-Ph), 83,0 (m,  $\text{C}_5\text{Cp}$ ), 81,0 (m,  $\text{C}_2/\text{C}_3\text{Cp}$ ), 76,2 (m,  $\text{C}_1\text{Cp}$ ).

RMN  $^{31}\text{P}$  (242 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = - 22,46 (s).

Masse exacte Electrospray MS-EI (200°C) : m/z (%) : 923 (100) [ $\text{M}^+$ ], 845 (10) ( $\text{M}^+ - \text{Ph}$ ), 737 (10) [ $\text{M}^+ - \text{PPh}_2$ ].

Structure de rayons X et caractérisation :

Formule brute :  $C_{63}H_{51}Cl_{17}FeP_4Pd_2$

Masse molaire (g/mol) : 1826,48

Température (K) : 115(2)

Système cristallin : **Triclinique**

Groupe spatial : **P -1**

a(Å) : 11,4300(3)

b(Å) : 12,7831(3)

c(Å) : 12,9449(4)

$\alpha$  (°) : 79,809(2)

$\beta$  (°) : 71,6460(10)

$\gamma$  (°) : 85,550(2)

Volume (Å<sup>3</sup>) : 1766,37(8)

Z : 1

F(000) : 908,0

D<sub>calc</sub> (g/cm<sup>3</sup>) : 1,717

$\lambda$  (Å) : 0,71073

$\mu$  (mm<sup>-1</sup>) : 1,498

Index ranges : h: -14; 14, K: -16; 16, l: -16; 16.

Reflections collected (RC) : 34904

Independent reflections (IRC) : 8076 [R(int) = 0.0652]

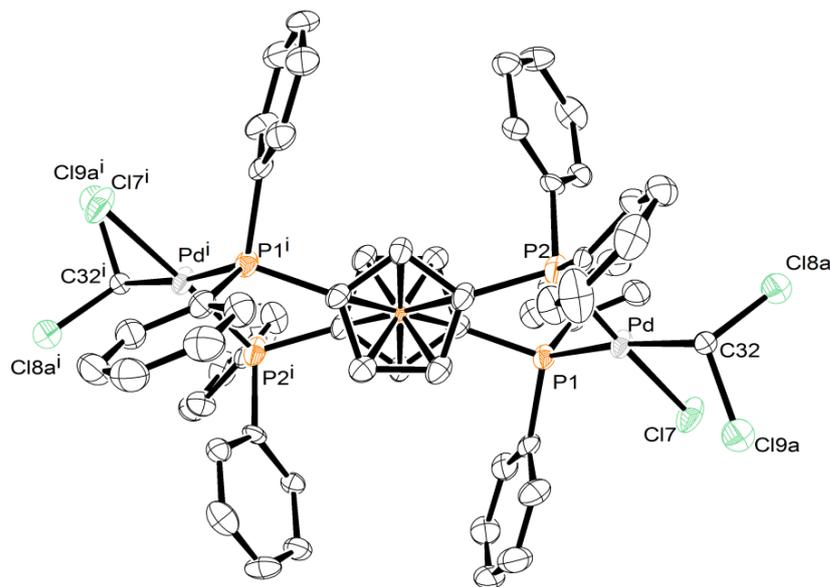
Data / restraints / parameters : 8076 / 24 / 385

Final R indices [I>2sigma(I)] : R<sup>1</sup> = 0,0708, wR<sup>2</sup> = 0,1520

R indices (all data) : R<sup>1</sup> = 0,0890, wR<sup>2</sup> = 0,1641

Goodness-of-fit<sup>c</sup> on F<sup>2</sup> : 1,062

Largest diff. peak and hole (e.Å<sup>-3</sup>) : 2,094 and -1,687



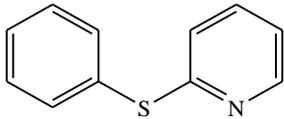
## VII.2. Mode opératoire général pour les réactions de couplage

Le dérivé du thiophénol (2 mmol, 1 eq.), le dérivé halogéné hétéroaromatique (2 mmol, 1 eq.),  $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(\mu-Cl)]_2$  (0,002 mmol, 0,1 mol%), ligand (0,004 mmol, 0,2 mol%) et *t*-

BuONa (2,8 mmol, 1,4 eq.) sont introduits dans un tube de Schlenk, équipé d'un barreau magnétique. Le tube de Schlenk est purgé plusieurs fois avec de l'argon. 5 mL de toluène distillé sont additionnés dans le tube de Schlenk. Le tube de Schlenk, surmonté d'un réfrigérant, est placé dans un bain d'huile à 120 °C et les réactifs sont agités pendant 17 heures (temps de réaction non optimisé). Un échantillon du mélange réactionnel est analysé par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse pour déterminer la conversion et la sélectivité avant la purification. A température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans 5 mL d'éther diéthylique, filtré sur la célite et concentré. La purification s'effectue par chromatographie sur colonne ou par plaque préparative de silice.

### VII.3. Caractérisation des produits issus de la réaction de couplage

**2-(phénylthio)pyridine 3a** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NS (187,27 g/mol).

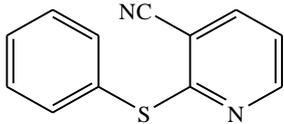
La réaction du thiophénol (220 µL, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190 µL, 2 mmol) mène au 2-(phénylthio)pyridine avec un rendement de 97 % (huile jaune, 363 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,42 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 5,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz, <sup>5</sup>J = 0,8 Hz), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 4H), 6,98 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J = 4,9 Hz, <sup>5</sup>J = 1 Hz), 6,89 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 0,9 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 161,5, 149,6, 136,7, 134,9, 131,1, 129,4, 128,8, 121,4, 119,9.

Masse exacte Electrospray : [M+Na]<sup>+</sup> = 210,0342, simulé = 210,0346 (δ = 0,005, err = 2,6 ppm).

**3-cyano-2-(phénylthio)pyridine 3b** C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S (212,27 g/mol).

La réaction du thiophénol (210 µL, 2 mmol) et du 2-chloro-3-cyanopyridine (277 mg, 2 mmol) mène au 3-cyano-2-(phénylthio)pyridine avec un rendement de 95 % (solide rouge, 403 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,46 (dd, 1H,  $^3J = 4,9$  Hz,  $^4J = 1,7$  Hz), 7,84 (dd, 1H,  $^3J = 7,7$  Hz,  $^4J = 1,7$  Hz), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H,  $^3J = 7,7$  Hz,  $^3J = 4,9$  Hz).

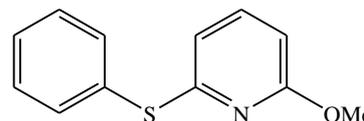
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162,9, 152,6, 140,9, 135,4, 129,6, 129,4, 128,3, 119,6, 115,5, 107,4.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213,0471$ , simulé = 213,0481 ( $\delta = 0,001$ , err = 4,8 ppm),  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 235,0293$ , simulé = 235,0300 ( $\delta = 0,007$ , err = 3,1 ppm)

Point de fusion : 94-95 °C

**6-méthoxy-2-(phénylthio)pyridine 3c**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$  (271,29 g/mol).

La réaction du thiophénol (210  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et 2-chloro-6-méthoxypyridine (240  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 6-méthoxy-2-(phénylthio)pyridine avec un rendement de 89 % (huile jaune, 389 mg).



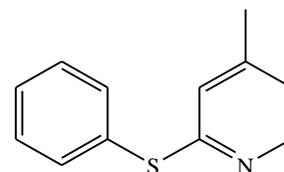
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,51-7,48 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,21 (t, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz), 6,36 (dd, 1H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 0,3$  Hz), 6,31 (dd, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz), 3,69 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 163,5, 158,3, 140,5, 135,2, 131,1, 129,3, 128,9, 113,6, 106,7, 53,4.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 240,04410$ , simulé = 244,04536 ( $\delta = -5,532$  ppm).

**2-(phénylthio)-4-picoline 3d**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS}$  (201,29 g/mol).

La réaction du thiophénol (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloro-4-picoline (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(phénylthio)-4-picoline avec un rendement de 88 % (huile brune, 354 mg).



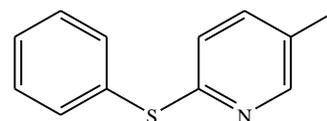
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,13 (d, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 6,66 (d, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz), 6,61 (s, 1H), 2,03 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,5, 149,25, 134,7, 129,55, 131,1, 128,9, 122,1, 121,35, 21.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202,06845$ , simulé = 202,0685 ( $\delta = 0,173$  ppm),  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 224,05048$ , simulé = 224,05044 ( $\delta = 0,173$  ppm).

**2-(phénylthio)-5-picoline 3e**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS}$  (201,29 g/mol).

La réaction du thiophénol (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloro-5-picoline (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(phénylthio)-5-picoline avec un rendement de 84 % (huile jaune, 341 mg).



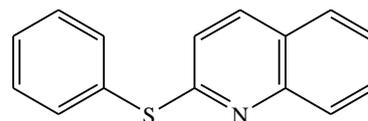
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,26 (dd, 1H,  $^4J = 1,5$  Hz,  $^5J = 0,6$  Hz), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,83 (d, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz), 2,24 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 157,6, 149,9, 137,6, 134,3, 132,1, 129,75, 129,5, 128,7, 121,8, 17,85.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 202,06822$ , simulé = 202,0685 ( $\delta = -1,369$  ppm)

**2-(phénylthio)quinoléine 3f**  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NS}$  (237,32 g/mol).

La réaction du thiophénol (210  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloroquinoléine (329 mg, 2 mmol) mène au 2-(phénylthio)quinoléine avec un rendement de 97 % (huile brune, 461 mg).



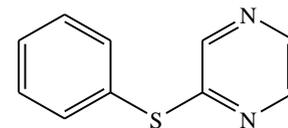
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,88 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 7,75 (d, 1H,  $^3J = 6$  Hz), 7,60-7,53 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 4H), 6,89 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 160,4, 146,97, 135,3, 133,98, 129,8, 128,9, 128,5, 128,1, 127,2, 126,5, 124,7, 118,4.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238,0673$ , simulé = 238,0685 ( $\delta = 0,012$ , err = 5,1 ppm),  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 260,0494$ , simulé = 260,0504 ( $\delta = 0,011$ , err = 4,1 ppm).

**2-(phénylthio)pyrazine 5** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S (188,25 g/mol).

La réaction du thiophénol (205 µL, 2 mmol) et du 2-chloropyrazine (180 µL, 2 mmol) mène au 2-(phénylthio)pyrazine avec un rendement de 96 % (huile orange, 362 mg).



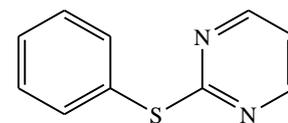
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,34 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3 Hz, <sup>4</sup>J < 1 Hz), 8,24 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3 Hz), 8,21 (d, 1H, <sup>4</sup>J < 1 Hz), 7,63-7,48 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 158,7, 143,8, 142,8, 140,2, 135,05, 129,8, 129,6, 129,1.

Masse exacte Electrospray : [M+H]<sup>+</sup> = 211,0298, simulé = 211,0300 (δ = 0,002, err = 1,2 ppm), [M+Na]<sup>+</sup> = 227,0242, simulé = 227,0250 (δ = 0,008, err = 3,3 ppm).

**2-(phénylthio)pyrimidine 7a** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S (188,25 g/mol).

La réaction du thiophénol (210 µL, 2 mmol) et du 2-chloropyrimidine (227 mg, 2 mmol) mène au 2-phénoxyypyrimidine avec un rendement de 99 % (huile orange, 398 mg).



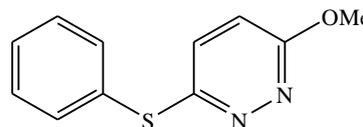
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,48 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5 Hz), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 3H), 6,95 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 172,9, 158,6, 135,3, 129,48, 129,35, 129,26, 117,0.

Masse exacte Electrospray : [M+H]<sup>+</sup> = 189,0477, simulé = 189,0481 (δ = 0,004, err = 2,3 ppm), [M+Na]<sup>+</sup> = 211,0292, simulé = 211,0300 (δ = 0,009, err = 4,2 ppm)

**6-méthoxy-3-(phénylthio)pyridazine 9** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS (218,27 g/mol).

La réaction du thiophénol (220 µL, 2 mmol) et du 3-chloro-6-méthoxypyridazine (290 mg, 2 mmol) mène au 6-méthoxy-3-(phénylthio)pyridazine avec un rendement de 92 % (huile rouge, 402 mg).

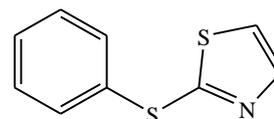


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,59-7,55 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 3H), 7,09 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 6,80 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 4,08 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 163,6, 158,6, 134,3, 130,7, 129,65, 129,35, 129,1, 118,1, 54,8.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 241,03979$ , simulé = 241,03979 ( $\delta = -3,381$  ppm)

**2-(phénylthio)-1,3-thiazole 11**  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}_2$  (193,29 g/mol).



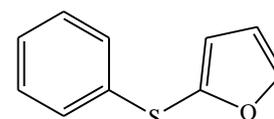
La réaction du thiophénol (210  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chlorothiazole (180  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-phénylthio-1,3-thiazole avec un rendement de 92 % (huile jaune, 358 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,70 (d, 1H,  $^3J = 3$  Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,21 (d, 1H,  $^3J = 3$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 165,8, 143,5, 133,6, 131,9, 129,73, 129,1, 120,4.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 215,98947$ , simulé = 215,99121 ( $\delta = -8,284$  ppm)

**2-(phénylthio)furane 13a**  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{OS}$  (176,23 g/mol).



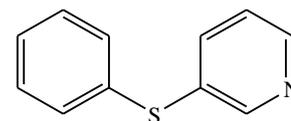
La réaction du thiophénol (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-bromofurane (180  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(phénylthio)furane avec un rendement de 81 % (huile jaune, 287 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,55 (ddd, 1H,  $J = 1,2$  Hz), 7,26-7,12 (m, 5H), 6,73 (d, 1H,  $J = 3,3$  Hz), 6,44 (dd, 1H,  $J = 3,3$  Hz,  $J = 1,2$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 145,4, 142,1, 135,3, 128, 126,5, 123,5, 118,4, 110,8.

**3-(phénylthio)pyridine 17a** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NS (187,27 g/mol).

La réaction du thiophénol (410  $\mu$ L, 2 mmol) et du 3-bromopyridine (390  $\mu$ L, 2 mmol) mène au 3-(phénylthio)pyridine avec un rendement de 86 % (huile incolore, 647 mg).



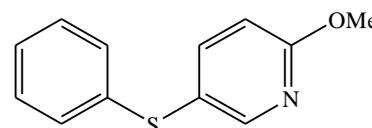
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,55 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz, <sup>5</sup>J = 0,9 Hz), 8,44 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 7,57 (dq, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,19 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J = 4,8 Hz, <sup>5</sup>J = 0,9 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 151,1, 147,8, 137,9, 133,9, 133,6, 131,7, 129,5, 127,8, 123,9.

Masse exacte Electrospray : [M+H]<sup>+</sup> = 188,05261, simulé = 188,05285 ( $\delta$  = -1,258 ppm).

**2-méthoxy-5-(phénylthio)pyridine 17b** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NOS (217,29 g/mol).

La réaction du thiophénol (220  $\mu$ L, 2 mmol) et du 5-bromo-2-méthoxypyridine (260  $\mu$ L, 2 mmol) mène au 2-méthoxy-5-(phénylthio)pyridine avec un rendement de 78 % (huile jaune, 345 mg).



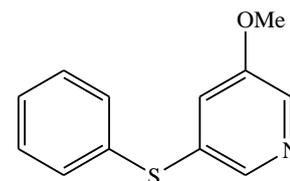
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,29 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz, <sup>5</sup>J = 0,6 Hz), 7,63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz), 7,27-7,16 (m, 5H), 6,74 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz, <sup>5</sup>J = 0,9 Hz), 3,95 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 164,1, 151,6, 144,05, 137,4, 129,1, 128,6, 126,3, 122,2, 111,9, 53,7.

Masse exacte Electrospray : [M+H]<sup>+</sup> = 218,06313, simulé = 218,06341 ( $\delta$  = -1,276 ppm), [M+Na]<sup>+</sup> = 240,04505, simulé = 240,04536 ( $\delta$  = -1,291 ppm)

**3-méthoxy-5-(phénylthio)pyridine 17c** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NOS (217,29 g/mol).

La réaction du thiophénol (220 µL, 2 mmol) et du 3-bromo-5-méthoxypyridine (378 mg, 2 mmol) mène au 3-méthoxy-5-(phénylthio)-pyridine avec un rendement de 84 % (huile rouge, 367 mg).



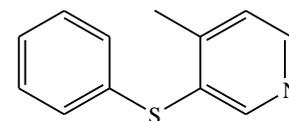
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,15 (t, 2H), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,08 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 2 Hz), 3,78 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 155,7, 143,05, 135,9, 133,9, 133,7, 131,9, 129,5, 127,9, 121,9, 55,6.

Masse exacte Electrospray : [M+H]<sup>+</sup> = 218,06355, simulé = 218,06341 (δ = 0,636 ppm), [M+Na]<sup>+</sup> = 240,04543, simulé = 240,04536 (δ = 0,309 ppm)

**4-méthyl-3-(phénylthio)pyridine 17d** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NS (201,29 g/mol).

La réaction du thiophénol (220 µL, 2 mmol) et du 3-bromo-4-méthylpyridine (230 µL, 2 mmol) mène au 4-méthyl-3-(phénylthio)pyridine avec un rendement de 85 % (huile jaune, 343 mg).



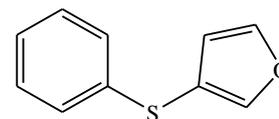
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz), 7,26-7,14 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz), 2,31 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 153,15, 149,3, 148,8, 134,7, 131,3, 129,7, 129,3, 126,9, 125,4, 20,1.

Masse exacte Electrospray : [M+H]<sup>+</sup> = 202,06843, simulé = 202,06850 (δ = -0,033 ppm), [M+Na]<sup>+</sup> = 224,05045, simulé = 224,05044 (δ = 0,039 ppm).

**3-(phénylthio)furane 13b** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>OS (176,23 g/mol).

La réaction du thiophénol (220 µL, 2 mmol) et du 3-bromofurane (180 µL, 2 mmol) mène au 3-(phénylthio)furane avec un rendement de 75 % (huile jaune, 265 mg).

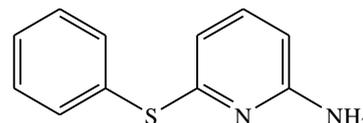


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,58 (m, 1H), 7,47 (t, 1H,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,26-7,40 (m, 4H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H,  $^4J = 1,8$  Hz,  $J = 0,6$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 145,1, 143,1, 136,2, 127,9, 126,2, 124,7, 113,6, 112,9.

**6-(phénylthio)pyridin-2-amine 25a**  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$  (202,28 g/mol).

La réaction du thiophénol (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 6-amino-2-chloropyridine (257 mg, 2 mmol) mène au 6-(phénylthio)pyridin-2-amine avec un rendement de 93 % (solide marron, 374 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,59-7,57 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,19 (td, 1H,  $^3J = 8$  Hz,  $^4J = 2,5$  Hz), 6,20 (td, 2H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 2$  Hz), 4,49 (s, 2H).

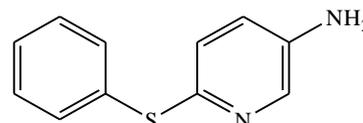
RMN  $^{13}\text{C}$  (115 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 159,6, 159,1, 138,3, 134,8, 131,6, 129,4, 128,7, 111,4, 104,7.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 225,04555$ , simulé = 225,04569 ( $\delta = -0,623$  ppm)

Point de fusion : 116-117  $^\circ\text{C}$

**6-(phénylthio)pyridin-3-amine 25b**  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$  (202,28 g/mol).

La réaction du thiophénol (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 5-amino-2-chloropyridine (257 mg, 2 mmol) mène au 6-(phénylthio)pyridin-3-amine avec un rendement de 81 % (solide marron, 328 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,02 (dd, 1H,  $^4J = 2,7$  Hz), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 3H), 7,02 (d, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz), 6,87 (dd, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 3,71 (s, 2H).

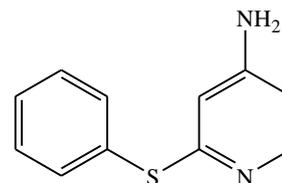
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 146,6, 141,0, 137,6, 134,9, 131,8, 129,2, 127,4, 125,9, 123,1.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 225,04555$ , simulé = 225,04569 ( $\delta = -0,623$  ppm)

Point de fusion : 124-125  $^\circ\text{C}$

**2-(phénylthio)pyridin-4-amine 25c** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S (202,28 g/mol).

La réaction du thiophénol (220 µL, 2 mmol) et du 4-amino-2-chloropyridine (256 mg, 2 mmol) mène au 2-(phénylthio)pyridin-4-amine avec un rendement de 74 % (solide brun, 298 mg).



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,94 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5,4 Hz), 7,53 (q, 2H, J = 3,3 Hz), 7,34 (d, 3H, J = 3,3 Hz), 6,23 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz), 6,07 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 4,29 (s, 2H).

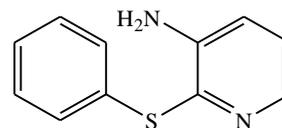
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 160,4, 152,7, 148,7, 133,7, 130,6, 128,5, 127,8, 106,1, 105,3.

Masse exacte Electrospray : [M+Na]<sup>+</sup> = 225,04566, simulé = 225,04569 (δ = -0,135 ppm).

Point de fusion : 91 °C.

**2-(phénylthio)pyridin-3-amine 25d** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S (202,28 g/mol).

La réaction du thiophénol (220 µL, 2 mmol) et du 3-amino-2-chloropyridine (258 mg, 2 mmol) mène au 2-(phénylthio)pyridin-3-amine avec un rendement de 84,6 % (solide brun, 343 mg).



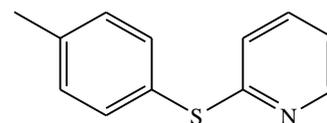
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,02 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4 Hz, <sup>4</sup>J = 1 Hz), 7,27-7,25 (d, 4H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8 Hz, <sup>3</sup>J = 4,5 Hz), 7,01 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 4,23 (s, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (115 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 144,2, 140,4, 139,05, 134,1, 129,4, 129,1, 126,7, 124,3, 122,1.

Masse exacte Electrospray : [M+Na]<sup>+</sup> = 225,04557, simulé = 225,04569.

Point de fusion : 68 °C.

**2-(*p*-tolylthio)pyridine 3h** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NS (201,29 g/mol).



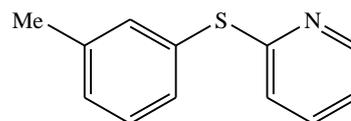
La réaction du *p*-thiocrésol (250 mg, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu$ L, 2 mmol) mène au 2-(*p*-tolylthio)pyridine avec un rendement de 98 % (huile jaune, 395 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,40 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4,9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0,9 Hz), 7,53-7,48 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6 Hz), 7,41 (td, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1 Hz), 7,23 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9 Hz), 6,95 (q, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6 Hz), 6,85 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9 Hz), 2,38 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 159,7, 147,0, 136,9, 134,1, 132,7, 127,9, 124,8, 118,4, 117,1.

Masse exacte Electrospray : [M+H]<sup>+</sup> = 202,0682, simulé = 202,0685 ( $\delta$  = 0,003, err = 1,3 ppm), [M+Na]<sup>+</sup> = 224,0495, simulé = 224,0504 ( $\delta$  = 0,009, err = 4 ppm).

**2-(3-méthylphénylthio)pyridine 3i** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NS (201,29 g/mol).



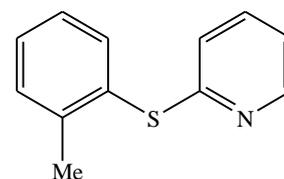
La réaction du *m*-thiocrésol (240  $\mu$ L, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu$ L, 2 mmol) mène au 2-(3-méthylphénylthio)pyridine avec un rendement de 89 % (huile jaune, 358 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,42 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4,8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,8 Hz), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,31 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz), 7,22 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz), 6,98 (qd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,2 Hz), 6,89 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8,1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0,9 Hz), 2,37 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 161,8, 149,6, 139,5, 136,6, 135,5, 132, 130,7, 129,9, 129,9, 129,4, 121,3, 119,7, 21,3.

Masse exacte Electrospray : [M+Na]<sup>+</sup> = 224,04909, simulé = 224,05044 ( $\delta$  = -6,031 ppm)

**2-(2-méthylphénylthio)pyridine 3j** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NS (201,29 g/mol).



La réaction du *o*-thiocrésol (240  $\mu$ L, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu$ L, 2 mmol) mène au 2-(2-méthylphénylthio)pyridine avec un rendement de 93 % (huile brune, 376 mg).

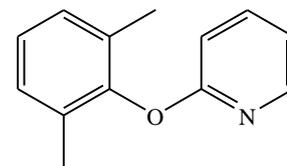
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,33 (d, 1H,  $^3J = 6,0$  Hz), 7,52 (d, 1H,  $^3J = 6$  Hz), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,63 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 2,33 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,25, 149,6, 142,7, 136,7, 136,6, 131,0, 129,9, 127,1, 120,45, 119,6, 20,8.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 224,04953$ , simulé = 224,05044 ( $\delta = -4,068$  ppm).

**2,6-diméthylthiophénol 3k**  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NS}$  (215,31 g/mol).

La réaction du 2,6-diméthylthiophénol (270  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(2,6-diméthylphénylthio)pyridine avec un rendement de 90 % (huile brune, 388 mg).



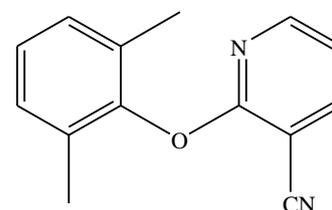
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,37 (d, 1H,  $^3J = 6$  Hz), 7,33 (t, 1H,  $^3J = 6$  Hz), 7,26-7,17 (m, 3H), 6,90 (t, 1H,  $^3J = 6$  Hz), 6,52 (d, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 2,42 (s, 6H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,1, 149,7, 143,9, 136,7, 129,76, 129,21, 128,6, 119,26-119,14, 21,8.

Masse exacte Electrospray =  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216,08331$ , simulé = 216,08415 ( $\delta = -3,078$  ppm),  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 238,06490$ , simulé = 238,06609 ( $\delta = -5,004$  ppm).

**2-((2,6-diméthylphényl)thio)nicotinonitrile 3l**  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$  (240,32 g/mol).

La réaction du 2,6-diméthylthiophénol (270  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloro-3-cyanopyridine (277 mg, 2 mmol) mène au 2-((2,6-diméthylphényl)thio)nicotinonitrile avec un rendement de 83 % (solide orange, 401 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,41 (dd, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,82 (dd, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 4,8$  Hz), 2,42 (s, 6H).

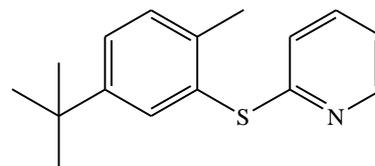
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162,8, 152,6, 144, 140,8, 130,1, 128,4, 127,2, 118,8, 115,7, 107,1, 21,9.

Masse exacte Electrospray =  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 263,06013$ , simulé = 263,06189 ( $\delta = -4,601$  ppm).

Point de fusion : 130-131 °C

**2-(2-méthyl-5-*tert*-butylphénylthio)pyridine 3m**  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NS}$  (257,39 g/mol).

La réaction du 2-méthyl-5-*tert*-butylthiophénol (370  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(2-méthyl-5-*tert*-butylphénylthio)pyridine avec un rendement de 95 % (huile orange, 491 mg).



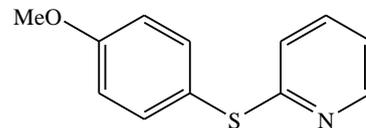
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,43-8,41 (m, 1H), 7,63 (d, 1H,  $^4J = 2,1$  Hz), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,27 (d, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,67 (dd, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^5J = 0,6$  Hz), 2,36 (s, 2H), 1,31 (s, 9H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,75, 150,3, 149,6, 139,6, 136,6, 133,7, 130,7, 129,3, 127, 120,2, 119,4, 34,8, 31,3, 20,25.

Masse exacte Electrospray =  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258,13101$ , simulé = 258,13110 ( $\delta = 0,337$  ppm),  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 280,11264$ , simulé = 280,11304 ( $\delta = -1,434$  ppm).

**2-(4-méthoxyphénylthio)pyridine 3n**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$  (217,29 g/mol).

La réaction du 4-méthoxythiophénol (250  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(4-méthoxyphénylthio)pyridine avec un rendement de 95 % (huile orange, 413 mg).



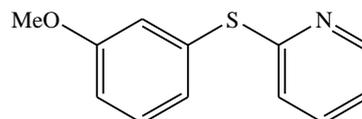
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,36 (d, 1H,  $^3J = 5$  Hz), 7,50 (d, 2H,  $^3J = 10$  Hz), 7,38 (t, 1H,  $^3J = 10$  Hz), 6,92 (m, 3H), 6,75 (d, 1H,  $^3J = 5$  Hz), 3,80 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162,8, 160,7, 149, 137,2, 136,6, 121,1, 120,4, 119,5, 115,3, 55,4.

Masse exacte Electrospray :  $[M+H]^+ = 218,06265$ , simulé = 218,06341 ( $\delta = -3,491$  ppm),  
 $[M+Na]^+ = 240,04428$ , simulé = 240,04536 ( $\delta = -4,482$  ppm).

**2-(3-méthoxyphénylthio)pyridine 3o**  $C_{12}H_{11}NOS$  (217,29 g/mol).

La réaction du 3-méthoxythiophénol (250  $\mu$ L, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu$ L, 2 mmol) mène au 2-(3-méthoxyphénylthio)pyridine avec un rendement de 91 % (huile brune, 398 mg).



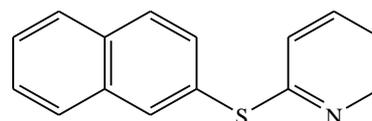
RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,39 (dd, 1H,  $^3J = 6$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 7,42 (td, 1H,  $^3J = 6$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 7,30 (t, 1H,  $^3J = 6$  Hz), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 3H), 3,76 (s, 3H).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,35, 160,3, 149,6, 136,8, 132,15, 130,4, 126,9, 121,55, 119,9, 119,8, 115,1, 55,4.

Masse exacte Electrospray :  $[M+Na]^+ = 240,04436$ , simulé = 240,04536 ( $d = -4,149$  ppm).

**2-(2-naphtylthio)pyridine 3r**  $C_{15}H_{11}NS$  (237,32 g/mol).

La réaction du 2-thionaphtol (210  $\mu$ L, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu$ L, 2 mmol) mène au 2-(2-naphtylthio)pyridine avec un rendement de 91 % (huile jaune, 432 mg).



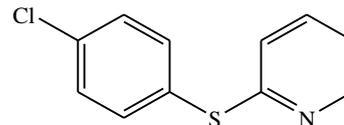
RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,44 (dd, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 8,14 (d, 1H,  $^4J = 0,6$  Hz), 7,88-7,79 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H,  $^3J = 8,7$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,41(td, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,92 (d, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,5, 149,7, 136,7, 134,5, 133,9, 133,2, 131,4, 129,3, 128,4, 127,9-127,8, 127,1, 126,7, 121,6, 120.

Masse exacte Electrospray :  $[M+Na]^+ = 260,04880$ , simulé = 260,05044 ( $\delta = -6,312$  ppm).

**2-(4-chlorophénylthio)pyridine 27a** C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NSCl (221,71 g/mol).

La réaction du 4-chlorothiophénol (291 mg, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190 µL, 2 mmol) mène au 2-(4-chlorophénylthio)pyridine avec un rendement de 87 % (huile jaune, 388 mg).



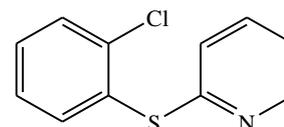
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,41 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 5,1 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz, <sup>5</sup>J = 0,9 Hz), 7,51 (dt, 2H, <sup>3</sup>J = 9 Hz, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,37 (dt, 2H, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz), 7,00 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz), 6,93 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>5</sup>J = 0,9 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 160,5, 149,8, 136,8, 136,6, 130,5, 127,7, 129,7, 121,9, 120,4.

Masse exacte Electrospray : [M+Na]<sup>+</sup> = 243,99471, simulé = 243,99582 (δ = -4,545 ppm)

**2-(2-chlorophénylthio)pyridine 27c** C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NSCl (221,71 g/mol).

La réaction du 2-chlorothiophénol (230 µL, 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190 µL, 2 mmol) mène au 2-(2-chlorophénylthio)pyridine avec un rendement de 91 % (huile jaune, 401 mg).



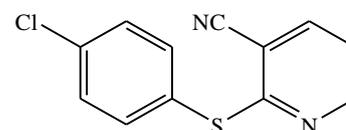
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,31 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 7,51 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9 Hz), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,24-7,03 (m, 2H), 6,90 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 6,80 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 156,9, 147,6, 136,4, 134,7, 134,4, 128,5, 128,3, 125,5, 119,8, 118,3.

Masse exacte Electrospray : [M+H]<sup>+</sup> = 222,01416, simulé = 222,01387 (δ = 1,287 ppm).

**2-((4-chlorophényl)thio)nicotinonitrile 27d** C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>SCl (246,72 g/mol).

La réaction du 4-chlorothiophénol (290 mg, 2 mmol) et du 2-chloro-3-cyanopyridine (278 mg, 2 mmol) mène au 2-((4-chlorophényl)thio)nicotinonitrile avec un rendement de 96 % (solide orange, 472 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,46 (dd, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,85 (dd, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,50 (td, 2H,  $^3J = 8,7$  Hz,  $^4J = 2,4$  Hz), 7,40 (td, 2H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 2,4$  Hz), 7,12 (dd, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^3J = 4,8$  Hz).

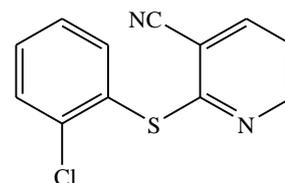
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,3, 151,5, 139,9, 135,6, 135,0, 128,6, 125,6, 118,8, 114,3, 106,4.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 247,00819$ , simulé = 247,00912 ( $\delta = -3,778$  ppm),  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 268,99017$ , simulé = 268,99107 ( $\delta = -3,338$  ppm).

Point de fusion : 111-112 °C.

**2-((2-chlorophényl)thio)nicotinonitrile 27h**  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{SCl}$  (246,72 g/mol).

La réaction du 2-chlorothiophénol (230  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloro-3-cyanopyridine (279 mg, 2 mmol) mène au 2-((2-chlorophényl)thio)nicotinonitrile avec un rendement de 92 % (solide orange, 454 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,45 (dd, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,86 (dd, 1H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,66 (dd, 1H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,54 (dd, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 1,5$  Hz), 7,41 (td, 1H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,32 (td, 1H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 1,5$  Hz), 7,12 (dd, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^3J = 4,8$  Hz).

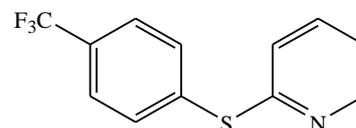
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161,7, 152,6, 140,9, 139,6, 137,5, 131,3, 130,5, 127,9, 127,5, 119,7, 115,3, 107,6.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 268,98987$ , simulé = 268,99107 ( $\delta = -4,453$  ppm).

Point de fusion : 123-124 °C.

**2-(4-trifluorométhylphénylthio)pyridine 33a**  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NS}$  (255,26 g/mol).

La réaction du 4-trifluorométhylthiophénol (280  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(4-



trifluorométhylphénylthio)pyridine avec un rendement de 41 % (huile jaune, 207 mg).

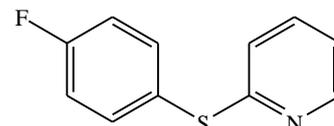
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,47 (dq, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $J = 0,9$  Hz), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H,  $^3J = 6$  Hz,  $J = 2,1$  Hz), 7,13-7,07 (m, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 158,8, 150,0, 137,0, 133,5, 130,7 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 84$  Hz), 126,6, 126,2 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 3,7$  Hz), 123,9 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 271$  Hz), 123,1, 121,1.

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -62,8.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256,03961$ , simulé = 256,04023 ( $\delta = -2,426$  ppm),  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 278,02148$ , simulé = 278,02218 ( $\delta = -2,503$  ppm).

**2-(4-fluorophénylthio)pyridine 39a**  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NSF}$  (205,25 g/mol).



La réaction du 4-fluorothiophénol (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(4-fluorophénylthio)pyridine avec un rendement de 91 % (huile jaune, 373 mg).

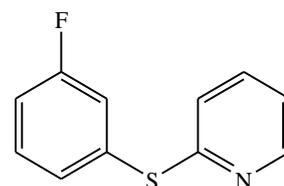
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,40 (dd, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 7,57 (m, 2H), 7,44 (td, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz), 7,11 (tt, 2H,  $^3J = 8,7$  Hz,  $^4J = 2,4$  Hz), 6,98 (qd, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz), 6,86 (d, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 165, 161,6 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 129,7$  Hz), 149,6, 137,28 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 31$  Hz), 136,7, 126,15 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 14$  Hz), 121,05, 119,9, 116,8 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 82$  Hz).

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -111,4.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206,04269$ , simulé = 206,04342 ( $\delta = -3,566$  ppm),  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 228,02462$ , simulé = 228,02537 ( $\delta = -3,287$  ppm).

**2-(3-fluorophénylthio)pyridine 39b**  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NSF}$  (205,25 g/mol).



La réaction du 3-fluorothiophénol (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(3-fluorophénylthio)pyridine avec un rendement de 24 % (huile jaune, 99 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,46-8,43 (dq, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 7,53-7,47 (td, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 7,03-6,99 (dt, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^5J = 0,9$  Hz).

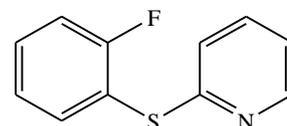
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 164,5, 161,2, 159,95, 149,8, 136,9, 130,7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8,3$  Hz), 129,8 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3$  Hz), 122,3, 121 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 30,7$  Hz), 120,5, 115,9 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 21$  Hz).

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -111,4.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 228,02466$ , simulé = 228,02537 ( $\delta = -3,111$  ppm).

**2-(2-fluorophénylthio)pyridine 39c**  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NSF}$  (205,25 g/mol).

La réaction du 2-fluorothiophénol (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloropyridine (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène au 2-(2-fluorophénylthio)pyridine avec un rendement de 25 % (huile jaune, 103 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,40 (dq, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 7,60 (td, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,00 (qd, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz), 6,94 (dd, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz).

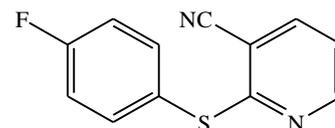
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 160,2 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 132,7$  Hz), 149,8, 149,7, 137,0, 136,7, 131,6 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8$  Hz), 125,0 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 4$  Hz), 122,3, 121,1, 120,2, 116,4 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 22$  Hz).

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -105,7.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 228,02441$ , simulé = 228,02537 ( $\delta = -4,208$  ppm).

**2-((4-fluorophényl)thio)nicotinonitrile 39d**  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{FN}_2\text{S}$  (230,26 g/mol).

La réaction du 4-fluorothiophénol (220  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 2-chloro-3-cyanopyridine (275 mg, 2 mmol) mène au 2-((4-fluorophényl)thio)nicotinonitrile avec un rendement de 96 % (solide orange, 442 mg).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,45 (dd, 1H,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz, H-5), 7,85 (dd, 1H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 2,1$  Hz, H-3), 7,59-7,53 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,18-7,07 (m, 3H, H-3', H-5', H-4).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 165,4, 162,5 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 231$  Hz), 152,5, 140,9, 137,7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 33,8$  Hz), 123,3 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 11,3$  Hz), 119,6, 116,7 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 81,8$  Hz), 115,3, 107,2.

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = - 110,6.

Masse exacte Electrospray :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 253,01951$ , simulé = 253,0212 ( $\delta = -4,381$  ppm).

Point de fusion : 118 °C.

**Partie IV : Couplage C–N pour la  
synthèse de carbazoles et de  
triarylamines**

## I. Introduction : modes de synthèse des carbazoles

Le carbazole est un composé aromatique hétérocyclique naturel extrait du goudron découvert en 1872 par C. Graebe et C. Glazer.<sup>1</sup> Cependant, les dérivés alcaloïdes des carbazoles ne sont largement reconnus que depuis les années 1960.<sup>2</sup> Les carbazoles ont montré leur importance dans divers domaines dont la pharmaceutique et la médecine en raison de propriétés anti-tumorales, anticancéreuses, antimicrobiennes, et pour leurs effets hypertenseurs.<sup>3</sup> Dans le domaine phytosanitaire ce sont leurs propriétés antifongiques qui sont notables,<sup>4</sup> et dans le domaine des matériaux moléculaires pour leurs propriétés électroniques.<sup>5</sup>

Dans le domaine pharmaceutique, l'un des carbazoles le plus connu est l'ellipticine (Figure 159). L'ellipticine a été extraite de la plante tropicale *Ochrosia Elliptica* Lubill en 1959 par S. Goodwin et coll.<sup>6</sup> Puis, R. B. Woodward a décrit la première synthèse de l'ellipticine et a élucidé sa structure exacte.<sup>7</sup> L'ellipticine a un isomère de position aussi très connu, l'olivacine (Figure 159). L'olivacine, a été isolée en 1958 et synthétisée pour la première fois en 1960.<sup>8</sup>

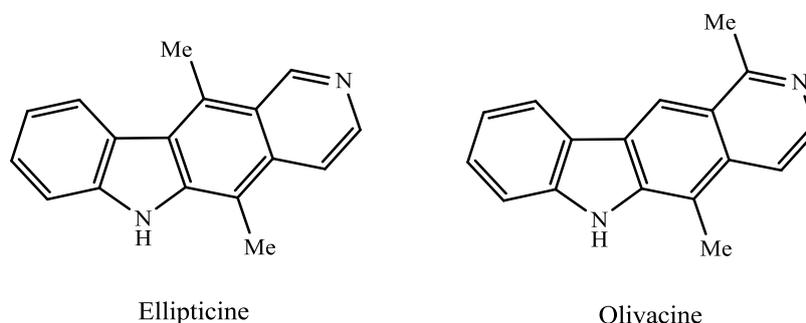


Figure 159 : structures de l'ellipticine et de l'olivacine

<sup>1</sup> Graebe, C. ; Glazer, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 12.

<sup>2</sup> Chakraborty, D. P. ; Roy, R. S. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1991**, 57, 71-152.

<sup>3</sup> a) Gribble, G. W. ; Saulnier, M. G. ; Obaza-Nutaitis, J. A. ; Ketcha, D. M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5891-5899.

b) Gribble, G. W. *Synlett* **1991**, 289-300.

<sup>4</sup> Thevissen, K. ; Marchand, A. ; Chaltin, P. ; Meert, E. M. K. ; Cammue, B. P. A. *Current Medicinal Chemistry* **2009**, 17, 2205-2211.

<sup>5</sup> a) Chu, Y.-L. ; Cheng, C.-C. ; Yen, Y.-C. ; Chang, F.-C. *Adv. Mater.* **2012**, 24, 1894-1898. b) Moonsin, P. ; Prachumrak, N. ; Rattanawan, R. ; Keawin, T. ; Jungsuttiwong, S. ; Sudyoasuk, T. ; Promarak, V. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3382-3384. c) Lin, Y. ; Chen, Y. ; Ye, T. ; Ma, D. ; Li, Y. *European Polymer Journal* **2012**, 48, 416-424.

<sup>6</sup> Goodwin, S. ; Smith, A. F. ; Horning, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1903-1908.

<sup>7</sup> Woodward, R. B. ; Iacobucci, C. A. ; Hochstein, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4434-4435.

<sup>8</sup> a) Schmutz, J. ; Hunziker, F. *Pharmac. Acta. Helv.* **1958**, 33, 341-347. b) Schmutz, J. ; Wittwer, H. *Helv. Chim. Acta.* **1960**, 43, 793-799.

L'ellipticine, ainsi que son dérivé naturel le 9-méthoxyellipticine, possèdent des propriétés anti-tumorales rapportées à la fin des années 1960, mais engendrent aussi des effets secondaires contraignants comme des troubles cardio-vasculaires.<sup>9</sup> Par conséquent, la synthèse de carbazoles alcaloïdes s'est largement développée afin d'obtenir des analogues ayant des effets secondaires moindres. Par exemple, l'acétate de 2-méthyl-9-hydroellipticine, appelé aussi elliptinium, est un médicament possédant des propriétés anticancéreuses pour le traitement du cancer du sein, de la leucémie et pour d'autres cancers (Figure 160).<sup>3b</sup> L'elliptinium a une forte affinité pour l'ADN, et c'est un composé intercalant de l'ADN.<sup>10</sup> Le 5-méthoxy-7-méthyl-7*H*-pyrido[4,3-*c*]carbazole, un pyridocarbazole, est utilisé dans le traitement contre le virus du VIH (Figure 160).<sup>11</sup>

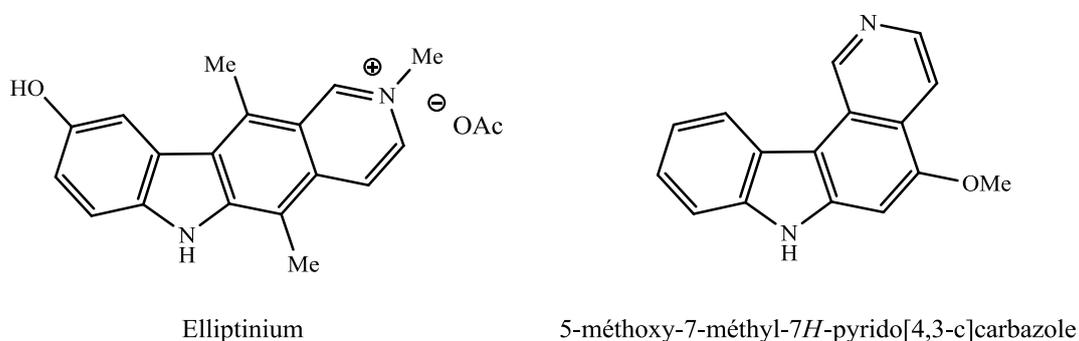


Figure 160 : dérivés bioactifs de l'ellipticine

Les polymères basés sur le motif carbazole jouent un rôle prépondérant dans le domaine des matériaux.<sup>12</sup> Le premier polymère photoactif possédant le motif carbazole est le poly(*N*-vinylcarbazole) PVK (Figure 161). Le poly(*N*-vinylcarbazole) est souvent utilisé dans les diodes émettrices de lumière blanche. Il est aussi utilisé comme polymère photoconducteur dans les photocopieurs.<sup>13</sup>

<sup>9</sup> Teitei, T. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2715-2727.

<sup>10</sup> de Koning, C. B. ; Michael, J. P., Rousseau, A. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, *11*, 1705-1713.

<sup>11</sup> Hirata, K. ; Ito, C. ; Furukawa, H. ; Itoigawa, M. ; Cosentino, L. M. ; Lee, K. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 119-122.

<sup>12</sup> Li, J. ; Grimsdale, A. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2399-2410.

<sup>13</sup> Grazulevicius, J. V. ; Strohrriegl, P. ; Pielichowski, J. ; Pielichowski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 1297-1353.

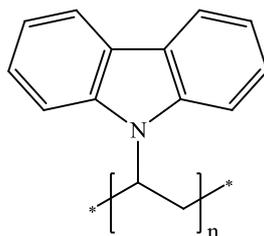


Figure 161 : poly-*N*-vinyl-carbazole

Ensuite, deux grandes familles de polymères ont été développées : les poly(3,6-carbazoles) et les poly(2,7-carbazoles). Le premier poly(3,6-carbazole) a été synthétisé en 1996.<sup>14</sup> Les homopolymères à partir des 3,6-carbazoles mènent à des émissions de lumière bleue.<sup>15</sup> Les poly(3,6-carbazoles) ont très peu d'applications pour les cellules photovoltaïques car ils sont moins efficaces pour le transport électronique. Cet inconvénient peut être pallié en ajoutant des motifs thiophènes au sein du polymère (Figure 162).<sup>16</sup> Différentes méthodes ont été mises au point afin de synthétiser les poly(3,6-carbazoles) comme la polymérisation réductrice de 3,6-halogénocarbazoles à partir des réactifs de Grignard,<sup>17</sup> la voie électrochimique<sup>18</sup> ou bien par des réactions de couplage au palladium<sup>19</sup> ou au nickel.<sup>20</sup>

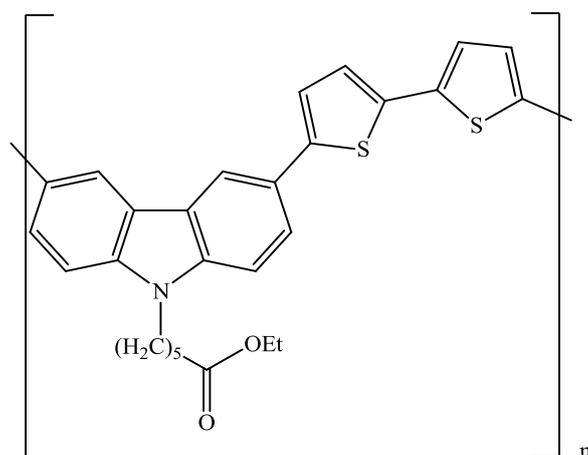


Figure 162 : exemple de poly-(3,6-carbazoles)

<sup>14</sup> Romero, D. B. ; Schaer, M. ; Leclerc, M. ; Adès, D. ; Siove, A. ; Zuppiroli, L. *Synth. Met.* **1996**, *80*, 271-277.

<sup>15</sup> a) Lmimouni, K. ; Legrand, C. ; Chapoton, A. *Synth. Met.* **1998**, *97*, 151-155. b) Yang, Y. ; Pei, Q. *Appl. Phys. Lett.* **1997**, *70*, 1926-1928.

<sup>16</sup> Berton, N. ; Ottone, C. ; Labet, V. ; de Bettignies, R. ; Bailly, S. ; Grand, A. ; Morell, C. ; Sadki, S. ; Chandezon, F. *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, 2127-2141.

<sup>17</sup> Wellinghoff, S. T. ; Deng, Z. ; Reed, J. F. ; Racchini, J. *Polym. Prepr.* **1984**, *25*, 238-239.

<sup>18</sup> Siove, A. ; Aboukassim, A. ; Fäid, K. ; Adès, D. *Polym. Int.* **1995**, *37*, 171-177.

<sup>19</sup> Geissler, U. ; Hallensleben, M. L. ; Rienecken, A. ; Rohde, N. *Polym. Adv. Technol.* **1997**, *8*, 87.

<sup>20</sup> Iraqi, A. ; Wataru, I. *J. Polym. Sci., Part A : Polym. Chem.* **2004**, *42*, 6041-6051.

Les homopolymères 2,7-carbazoles sont d'excellents accepteurs d'électrons et ils sont très souvent utilisés comme matériaux pour les cellules photovoltaïques. Les poly(2,7-carbazoles) sont très importants pour les applications optoélectroniques comme pour les transistors et les diodes électroluminescentes (Figure 163).<sup>21</sup> Les poly(2,7-carbazoles) sont plus difficiles à synthétiser que les poly(3,6-carbazoles). La première synthèse de 2,7-carbazole a été rapportée par Morin et Leclerc en 2001.<sup>22</sup> Les poly(2,7-carbazoles) sont obtenus par des réactions de polymérisation.<sup>23</sup> Différents copolymères peuvent être synthétisés en utilisant des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura<sup>24</sup> et de Migita-Stille.<sup>25</sup>

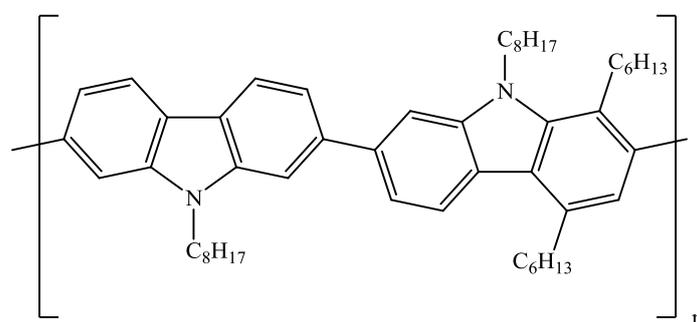


Figure 163 : exemple de poly-(2,7-carbazoles)

Au cours de dernières décennies, diverses synthèses totales ont été mises au point afin de synthétiser des carbazoles alcaloïdes.<sup>26</sup> Le motif carbazole a été synthétisé soit par une méthode organique (synthèse de Fischer-Borsche, synthèse de Graebe-Ullmann, synthèse de

<sup>21</sup> a) Grimsdale, A. C. ; Chan, K. L. ; Martin, R. E. ; Jokisz, P. G. ; Holmes, A. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 897-1091. b) Grimsdale, A. C. ; Müllen K. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, *199*, 1-82. c) Grimsdale, A. C. ; Müllen K. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 1676-1702. d) Grimsdale, A. C. ; Müllen K. *Adv. Polym. Sci.* **2008**, *212*, 1-48. e) Wakim, S. ; Leclerc, M. *Synlett* **2005**, 1225-1234.

<sup>22</sup> Morin, J. F. ; Leclerc, M. *Macromolecules* **2001**, *34*, 4680-4682.

<sup>23</sup> a) Yamamoto, T. ; Morita, A. ; Miazaki, Y. ; Maryama, T. ; Wakayama, H. ; Zhou, Z. H. ; Nakamura, Y. ; Kanbara, T. ; Sasaki, S. ; Kubota K. *Macromolecules* **1992**, *25*, 1214-1223. b) Yamamoto, T. *Synlett* **2003**, *4*, 425-450.

<sup>24</sup> Schlüter, A. D. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 1533-1556.

<sup>25</sup> a) Bao, Z. ; Chan, W. K. ; Yu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12426-12435. b) Babudri, F. ; Cicco, S. R. ; Farinola, G. M. ; Naso, F. ; Bolognesi, A. ; Porzio, W. *Macromol. Rapid Commun.* **1996**, *17*, 905-911.

<sup>26</sup> a) Yaqub, G. ; Huassain, E. A. ; Regman, M. A. ; Mateen, B. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 2485-2520. b) Knölker, H.-J. ; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4427. c) Moody, C. J. *Synlett* **1994**, 681-688. d) Bergman, J. ; Pelcman, B. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1967-1976.

Cadogan, synthèse de Bucherer), soit par une méthode organométallique en utilisant le palladium ou le fer.<sup>27</sup>

## II. Synthèse des carbazoles par voie organique

### II.1. Synthèse de Fischer-Borsche

Lors de la réaction de Fischer-Borsche, une cyclohexanone et une phénylhydrazine sont mis en réaction afin d'obtenir le carbazole (Figure 164).<sup>28</sup> La première étape est analogue à la réaction de Fischer pour former des indoles. Il est donc obtenu un tétrahydrocarbazole. La deuxième étape est une réaction d'oxydation du tétrahydrocarbazole menant au carbazole recherché.

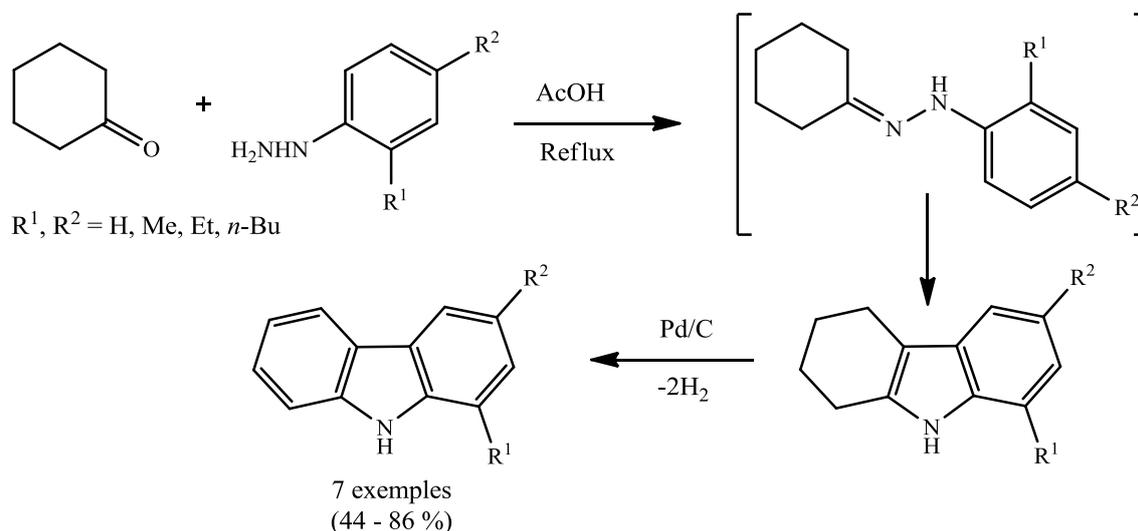


Figure 164 : synthèse de Fischer-Borsche

Cette méthode a été exploitée et optimisée afin d'obtenir divers carbazoles.<sup>29</sup> Au fil des années, des changements ont été apportés à la réaction comme l'utilisation de liquides

<sup>27</sup> a) Forke, R. ; Gruner, K. K. ; Knott, K. E. ; Auschill, S. ; Agarwal, S. ; Martin, R. ; Böhl, M. ; Richter, S. ; Tsiavaliaris, G. ; Fedorov, R. ; Manstein, D. J. ; Gutzeit, H. O. ; Knölker, H.-J. *Pure App. Chem.* **2010**, 82, 1975-1991. b) Knölker, H.-J. *Chem. Lett.* **2009**, 38, 8-13. c) Zhang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2243-2270. d) Choi, T. A. ; Czerwonka, R. ; Forke, R. ; Jäger, A. ; Knöll, J. ; Krahl, M. P. ; Krause, T. ; Reddy, K. R. ; Franzblau, S. G. ; Knölker, H.-J. *Med. Chem. Res.* **2008**, 17, 374-385.

<sup>28</sup> Borsche, W. ; Feise, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 378-386.

<sup>29</sup> a) Napper, A. D. ; Hixon, J. ; McDonagh, T. ; Keavey, K. ; Pons, J.-F. ; Barker, J. ; You, W. T. ; Amouzegh, P. ; Flegg, A. ; Hamelin, E. ; Thomas, R. J. ; Kates, M. ; Jones, S. ; Navia, M. A. ; Saunders, J. O. ; Distefana, P. S. ; Curtis, R. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 8045-8054. b) Shintani, A. ; Toume, K. ; Rifai, Y. ; Arai, M. A. ; Ishibashi, M. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1711-1713. c) Takada, K. ; Kajiwarra, H. ; Inamura, N. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 698-701.

ioniques pour promouvoir la formation du cycle.<sup>30</sup> Afin d'améliorer les résultats de l'étape d'oxydation, le chloranil et la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) ont été utilisés.<sup>31</sup>

## II.2. Synthèse de Bucherer

Les carbazoles peuvent être obtenus à partir de la synthèse de Bucherer, qui met en jeu un hydroxynaphtyle, ou un naphtylamine, avec une phénylhydrazine en présence de bisulfite de sodium aqueux, suivi d'un traitement en milieu acide, menant au benzocarbazole (Figure 165).<sup>32</sup>

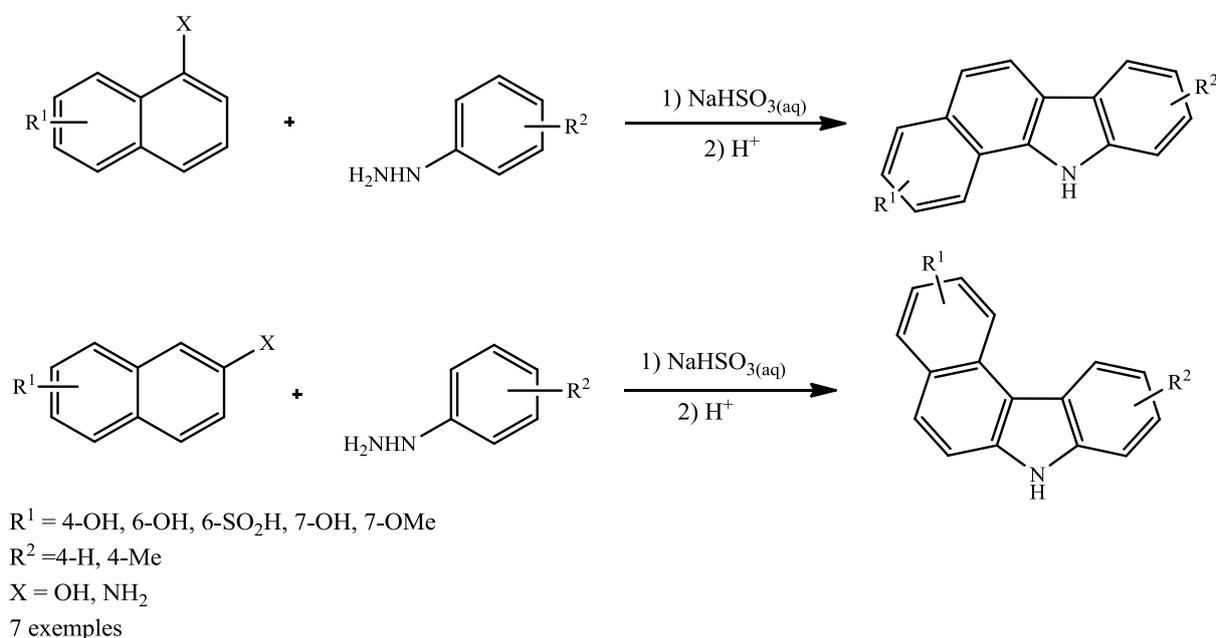


Figure 165 : réaction de Bucherer

<sup>30</sup> Xu, D.-Q. ; Wu, J. ; Luo, S.-P. ; Zhang, J.-X. ; Wu, J. Y. ; Du, H.-X. ; Zu, Z.-Y. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1239-1246.

<sup>31</sup> a) Barclay, B. M. ; Campbell, N. *J. Chem. Soc.* **1945**, 530-533. b) Park, I.-K. ; Suh, S.-E. ; Lim, B.-Y. ; Cho, C.-G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5455-5456.

<sup>32</sup> a) Bucherer, H. T. ; Seyde, F. *J. Prakt. Chem.* **1908**, *77*, 403. b) Bucherer, H. T. *J. Prakt. Chem.* **1904**, *69*, 49.

## II.3. Synthèse de Graebe-Ullmann

La synthèse de Graebe-Ullmann permet la préparation de carbazoles par décomposition thermique d'un triazole. En 1896, Graebe et Ullmann rapportent pour la première fois la formation carbazole à partir du 2-aminodiphénylamine en présence d'acide nitreux, suivie par une thermolyse du benzotriazole avec une température supérieure à 300 °C (Figure 166).<sup>33</sup>

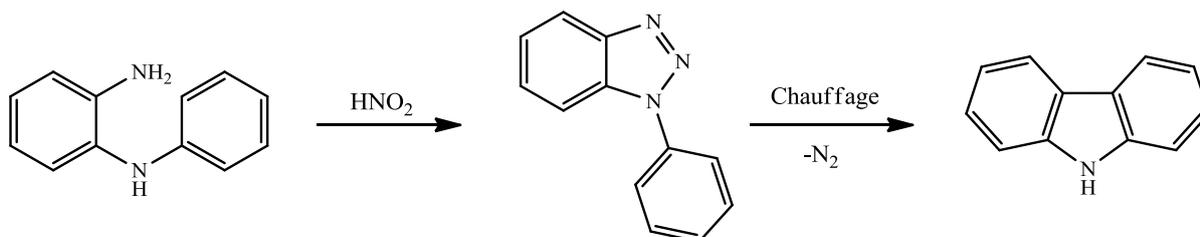


Figure 166 : réaction de Graebe-Ullmann

La synthèse est généralement effectuée sous tube scellé et à très haute température. Les rendements obtenus sont modérés voire faibles.<sup>34</sup>

La réaction de Graebe-Ullmann permet aussi de synthétiser des carbolines (Figure 167).<sup>35</sup> Les carbolines sont des composés très étudiés dans le domaine pharmaceutique. Ils sont utilisés dans le traitement contre la maladie d'Alzheimer,<sup>36</sup> et certains possèdent des propriétés anti-tumorales.<sup>37</sup>

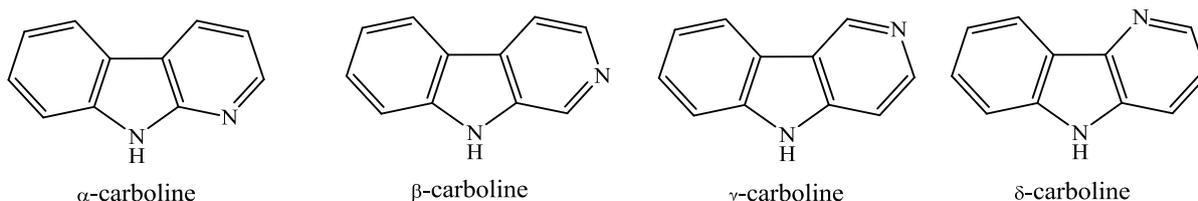


Figure 167 : structures des différentes carbolines

<sup>33</sup> Graebe, C. ; Ullmann, F. *Ann.* **1896**, 291, 16-17.

<sup>34</sup> a) Ashton, B. W. ; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4559-4562. b) Coker, G. G. ; Plant, S; G. P. ; Turner, P. *B. J. Chem. Soc.* **1951**, 110-115.

<sup>35</sup> Smirnova, O. B. ; Golovko, T. V. ; Granik, V. G. *Pharm. Chem. J.* **2011**, 44, 654-678.

<sup>36</sup> Bachurin, S. O. *Vopr. Med. Khim.* **2001**, 2, 1-21.

<sup>37</sup> Suvorov, N. N. ; Chernov, V. A. ; Velezheva, V. S. *Khim.-farm. Zh.* **1981**, 15, 27-34.

Les conditions de réaction ont été modifiées par l'utilisation de l'activation par micro-ondes qui permet de diminuer le temps de la réaction à quelques minutes, et la température de travail à 180 °C.<sup>38</sup>

## II.4. Synthèse de Cadogan

La réaction de Cadogan correspond à une cyclisation intramoléculaire d'un 2-nitrobiphényle en présence de triéthylphosphite (Figure 168).<sup>39</sup> Il a été démontré qu'il s'agit d'une insertion dans la liaison C–H par un nitrène.<sup>40</sup> Cette méthode a permis d'obtenir des carbazolocarbazoles<sup>41</sup> ou des carbolines.<sup>42</sup> Fields et coll. ont synthétisé des inhibiteurs de phospholipase et l'une des étapes de synthèse est la cyclisation de Cadogan.<sup>43</sup>

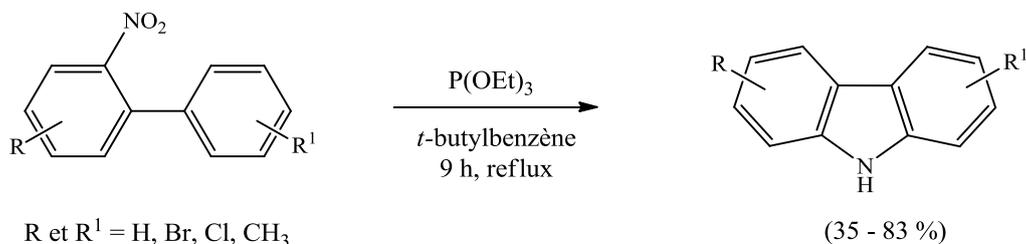


Figure 168 : réaction de Cadogan

Une réaction modifiée de Cadogan a été rapportée par Freeman, en utilisant la triphénylphosphine au lieu de la triéthylphosphite (Figure 169).<sup>44</sup>

<sup>38</sup> a) Vera-Luque, P. ; Alajarin, R. ; Alvarez-Builla, J. ; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 415-418. b) Molina, A. ; Vaquero, J. J. ; Garcia-Navio, J. L. ; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2673-2676.

<sup>39</sup> a) Cadogan, J. I. G. *Quart. Rev.* **1962**, 16, 208-239. 2. b) Cadogan, J. I. G. ; Cameron-Wood, M. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 361. c) Cadogan, J. I. G. ; Cameron-Wood, M. ; Mackie, R. K. ; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831-4837. d) Cadogan, J. I. G. *Synthesis* **1969**, 11-17.

<sup>40</sup> Cadogan, J. I. G. *Quart. Rev.* **1962**, 22, 222.

<sup>41</sup> Curiel, D. ; Más-Montoya, M. ; Uruvakili, A. ; Orenes, R. A. ; Pallamreddy, H. ; Molina, P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3164-3167.

<sup>42</sup> Peng, A. ; Chen, X. ; Chen, Y. ; He, Q. ; Xie, Y. ; Yuand, C. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5725-5731.

<sup>43</sup> May, S. A. ; Wilson, T. M. ; Fields, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1351-1353.

<sup>44</sup> Freeman, A. W. ; Urvoy, M. ; Criswell, M. E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5014-5019.

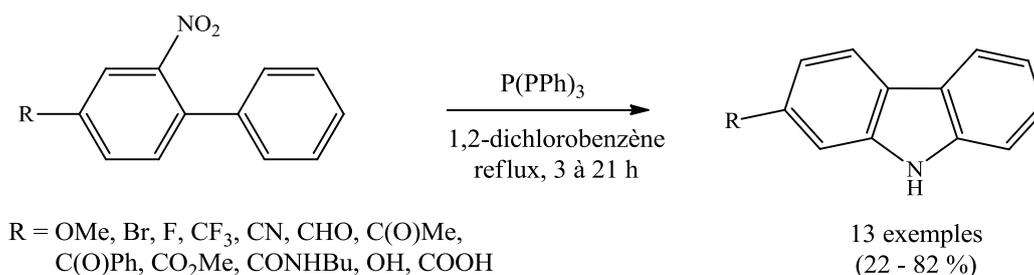


Figure 169 : réaction de Freeman

## II.5. Synthèse de Tauber

Découverte en 1892, la méthode de Tauber permet la cyclisation des 2,2'-diaminobiphényles. La réaction s'effectue à haute température en milieu acide ce qui permet la cyclisation avec élimination d'ammoniaque (Figure 170).<sup>45</sup> La réaction mène à un bon rendement à partir 1-chloro-2-nitrobenzène.

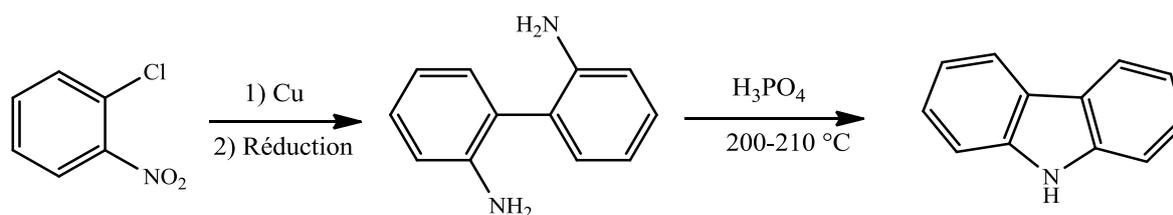


Figure 170 : réaction de Tauber

La cyclisation intramoléculaire du 2,2'-diaminobiphényle peut être effectuée en présence de nitrite de sodium à 0 °C afin d'obtenir le carbazole (Figure 171). Une basse température est requise afin d'éviter la décomposition de NaNO<sub>2</sub> sous forme d'eau, de dioxyde d'azote et de monoxyde d'azote.

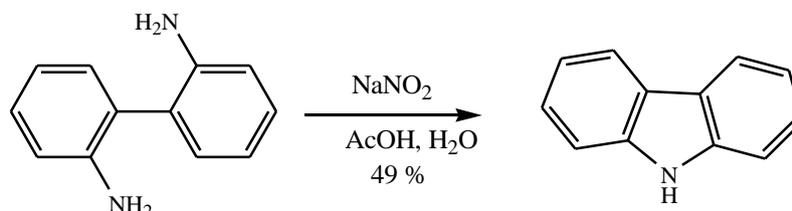


Figure 171 : autres conditions opératoires pour la réaction de Tauber

<sup>45</sup> a) Allen, D. W. ; Millar, I. T. *J. Chem. Soc.* **1968**, 2406-2408. b) Yamato, T. ; Hideshima, C. ; Suehiro, K. ; Tashiro, M. ; Suria Prakash, G. K. ; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6248-6250.

### III. Préparation des carbazoles assistée par le fer

Le premier complexe cyclique, le tricarbonyl( $\eta^4$ -cyclohexadiène) de fer a été synthétisé par P. L. Pauson et coll. en 1958.<sup>46</sup> Les réactions du tricarbonyl( $\eta^4$ -cyclohexadiène) de fer avec des anilines permettent la formation régiosélective et stéréosélective de liaisons carbone-carbone ou carbone-azote, et donne facilement accès à systèmes hétérocycliques azotés.<sup>47</sup> Le cation tricarbonyl( $\eta^4$ -cyclohexadiénylium) de fer est utilisé pour la synthèse d'alcaloïdes.<sup>48</sup>

Le cation tricarbonyl( $\eta^4$ -cyclohexadiénylium) de fer est synthétisé à partir du cyclohexa-1,3-diène en présence de pentacarbonyle de fer sous dioxyde carbone à 135-140 °C pendant 24 h, suivi d'une réaction avec le trityltétrafluoroborate (Figure 172).<sup>49</sup>

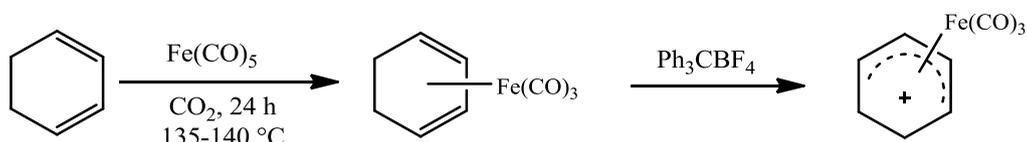


Figure 172 : synthèse du cation tricarbonyl( $\eta^4$ -cyclohexadiénylium) de fer

Divers carbazoles naturels ont été préparés à partir du cation tricarbonyl( $\eta^4$ -cyclohexadiénylium) de fer. La première étape consiste à effectuer un couplage carbone-carbone entre le cation tricarbonyl( $\eta^4$ -cyclohexadiénylium) de fer et un dérivé de l'aniline (Figure 173). Cette réaction s'effectue dans l'acétonitrile à diverses températures en fonction du substrat de départ (25 à 82 °C). La deuxième étape consiste à former la liaison carbone-azote par cyclisation intramoléculaire et à la démétallation du groupement tricarbonyle de fer  $\text{Fe}(\text{CO})_3$ . Différentes conditions opératoires ont été mises au point. L'utilisation de dioxyde de manganèse dans le toluène à 25 °C est la méthode la plus courante.<sup>50</sup> La triméthylamine *N*-oxyde  $\text{Me}_3\text{CO}$  dans l'acétone<sup>51</sup> ou l'hexafluorophosphate ferricinium  $\text{Cp}_2\text{FePF}_6$  en présence

<sup>46</sup> Hallam, B. F. ; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc.* **1958**, 642-645.

<sup>47</sup> a) Birch, A. J. ; Cross, P. E. ; Lewis, J. ; White, D. A. ; Wild, S. B. *J. Chem. Soc. A.* **1968**, 332-340. b) Birch, A. J. ; Haas, M. A. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2465-2467. c) Birch, A. J. ; Chamberlain, K. B. ; Haas, M. A. ; Thompson, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. A* **1973**, 1882-1888. d) Birch, A. J. ; Williamson, D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. A* **1973**, 1892-1900. e) Pearson, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 463-469.

<sup>48</sup> Knölker, H.-J. *Synlett* **1992**, 371-387.

<sup>49</sup> Fischer, E. O. ; Fischer, R. D. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 919.

<sup>50</sup> a) Knölker, H.-J. ; Bauermeister, M. ; Bläser, D. ; Boese, R. ; Panneck, J.-B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 223-225. b) Knölker, H.-J. ; Bauermeister, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 664-665.

<sup>51</sup> Shvo, Y. ; Hazum, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 336-337.

d'une base faible (triéthylamine, carbonate de sodium) dans le dichlorométhane<sup>52</sup> peuvent être utilisés afin d'effectuer cette deuxième étape.

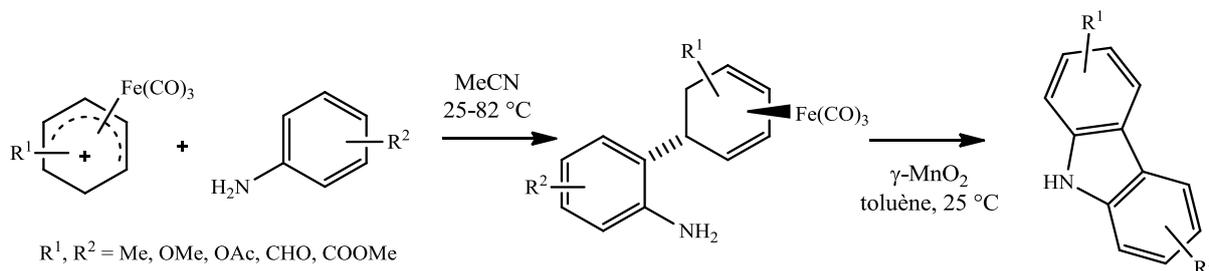


Figure 173 : synthèse de carbazoles naturels à partir du cation tricarbonyl( $\eta^4$ -cyclohexadiénylium) de fer

## IV. Synthèse des carbazoles catalysée au palladium

### IV.1. Réactions intramoléculaires

Les carbazoles peuvent être synthétisés par voie intramoléculaire en passant par un couplage oxydant. Diverses méthodes ont été mises au point soit en formant la liaison carbone-azote, soit en formant la liaison carbone-carbone.<sup>53</sup> Les réactions d'activation C–H promues par un groupe *ortho*-directeur azoté ont été mises à profit très efficacement.<sup>54</sup>

M. J. Gaunt et coll. ont développé une méthode de préparation des carbazoles à température ambiante à partir de 2-aminobiphényles (Figure 174).<sup>55</sup> Le diacétate de phényliodosyl  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  est utilisé comme oxydant pour générer l'espèce de palladium(IV). Le groupement R<sup>1</sup> porté par l'atome d'azote est toujours un groupement électro-donneur. Il semble qu'un atome d'azote portant un groupement électro-donneur se coordine plus fortement au palladium(II). Des résultats modérés à excellents ont été rapporté pour la synthèse de carbazoles portant des groupements de nature différente (groupement électro-donneur ou électro-attracteur) sur toutes les positions de l'arène.

<sup>52</sup> a) Knott, K. E. ; Auschill, S. ; Jäger, A. ; Knölker, H.-J. *Chem. Commun.* **2009**, 12, 1467-1469. B) Knölker, H.-J. ; Wolpert, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5317-5322.

<sup>53</sup> a) Åkermark, B. ; Ebersson, L. ; Jonsson, E. ; Petterson, E. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1365-1367. b) Hegedus, L. *S. Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 1113-1126. c) Åkermark, B. ; Oslob, J. D. ; Heuschert, U. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1325-1326. d) Hagelin, H. ; Oslob, J. D. ; Åkermark, B. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2413-2416.

<sup>54</sup> Lyons, T. W. ; Sanford, M. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147-1169.

<sup>55</sup> Jordan-Hore, J. A. ; Johansson, C. C. C. ; Gulias, M. ; Beck, E. M. ; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16184-16186.

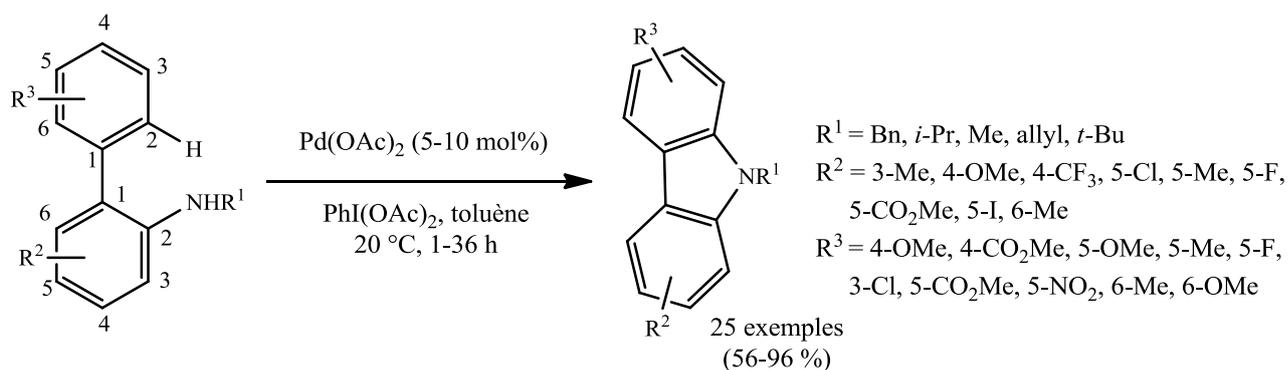


Figure 174 : synthèse des carbazole selon Gaunt et coll.

W. C. Tsang et S. L. Buchwald ont mis au point une méthodologie efficace afin d'obtenir des carbazoles *N*-acétyl à partir de 2-acétaminobiphényles en utilisant du palladium comme pré-catalyseur et de l'acétate de cuivre(II) (Figure 175).<sup>56</sup> Ce système tolère sur l'arène aussi bien les groupements électro-donneurs (groupements méthyl, méthoxy) que les groupements électro-attracteurs (groupement cétone, trifluorométhyl, nitro, cyano). L'acétate de cuivre(II)  $\text{Cu(OAc)}_2$  sert à ré-oxyder les espèces réduites de palladium. Le diméthylsulfoxyde DMSO peut être utilisé comme solvant sans utilisation d'acétate de cuivre(II). Il agit comme un ligand pour permettre une oxydation directe du palladium(0) en palladium(II) en présence d'oxygène. Des résultats modérés à excellents ont été obtenus (41-99 %).

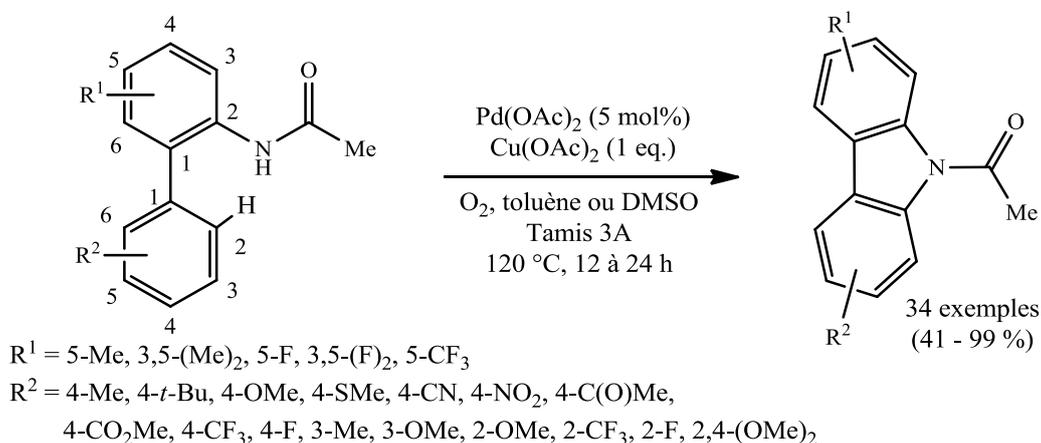


Figure 175 : synthèse de carbazoles par réaction tandem de fonctionnalisation C–H et couplage C–N

<sup>56</sup> a) Tsang, W. C. P. ; Zheng, N. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560-14561. b) Tsang, P. Munday, R. H. ; Brasche, G. ; Zheng, N. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7603-7610.

Récemment, B. S. Kim et coll. ont étudié la synthèse de carbazoles par amination oxydante intramoléculaire catalysée au palladium à partir *N*-tosyl-2-arylaniline (Figure 176).<sup>57</sup> L'oxone est utilisé comme oxydant afin de promouvoir la formation des espèces de palladium(IV). De plus, l'oxone est non-toxique pour l'environnement, facile à manipuler et peu coûteux. Des rendements satisfaisants à excellents ont été obtenus.

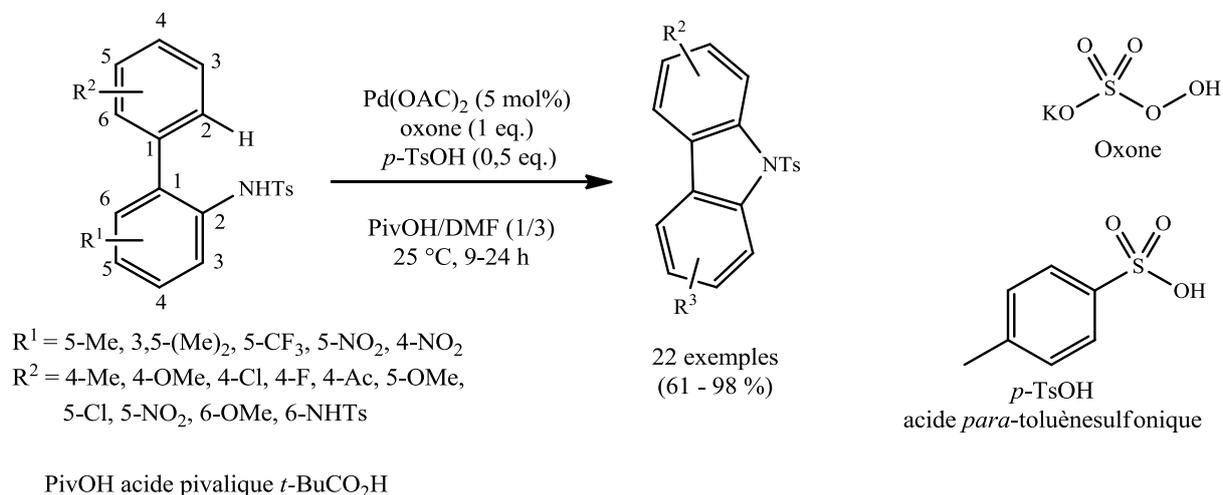


Figure 176 : préparation de carbazoles selon Kim et coll.

K. Fagnou et coll. ont étudié la synthèse de carbazoles par cyclisation intramoléculaire de 2-chlorodiarylamines en formant la liaison carbone-carbone à l'aide d'un catalyseur de palladium carbène *N*-hétérocyclique (Figure 177).<sup>58</sup> D'excellents rendements ont été rapportés pour les trois cas étudiés.

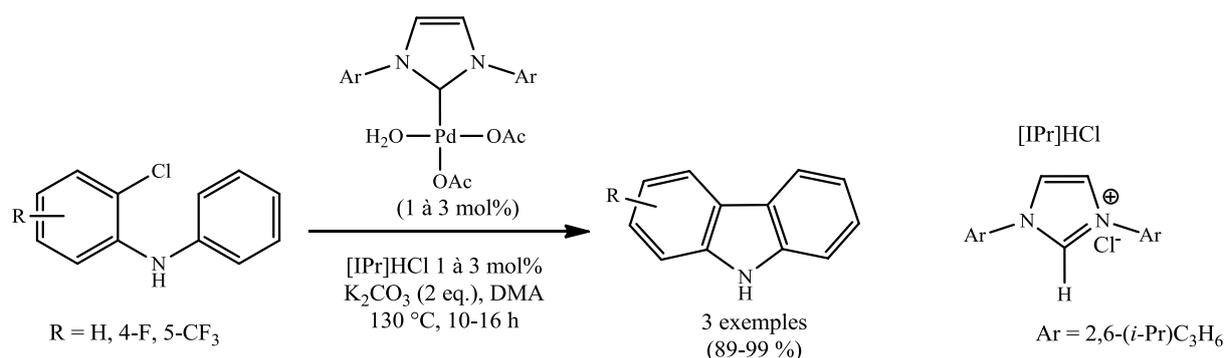


Figure 177 : synthèse de carbazoles à partir de 2-chlorodiarylamines par Fagnou et coll.

<sup>57</sup> Youn, S. W. ; Bihn, J. H. ; Kim, B. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3738-3741.

<sup>58</sup> Campeau, L.-C. ; Thansandote, P. ; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1857-1860.

K. Fagnou et coll. ont approfondi leur étude sur la synthèse des carbazoles en proposant une nouvelle méthodologie : une cyclisation intramoléculaire de diarylamine dans l'acide pivalique (Figure 178).<sup>59</sup> Les carbazoles sont obtenus avec des rendements compris entre 50 et 95 %. Avec cette méthode, des carbazoles naturels ont pu être synthétisés comme la murrayafoline A, la clausenine et la mukonine.

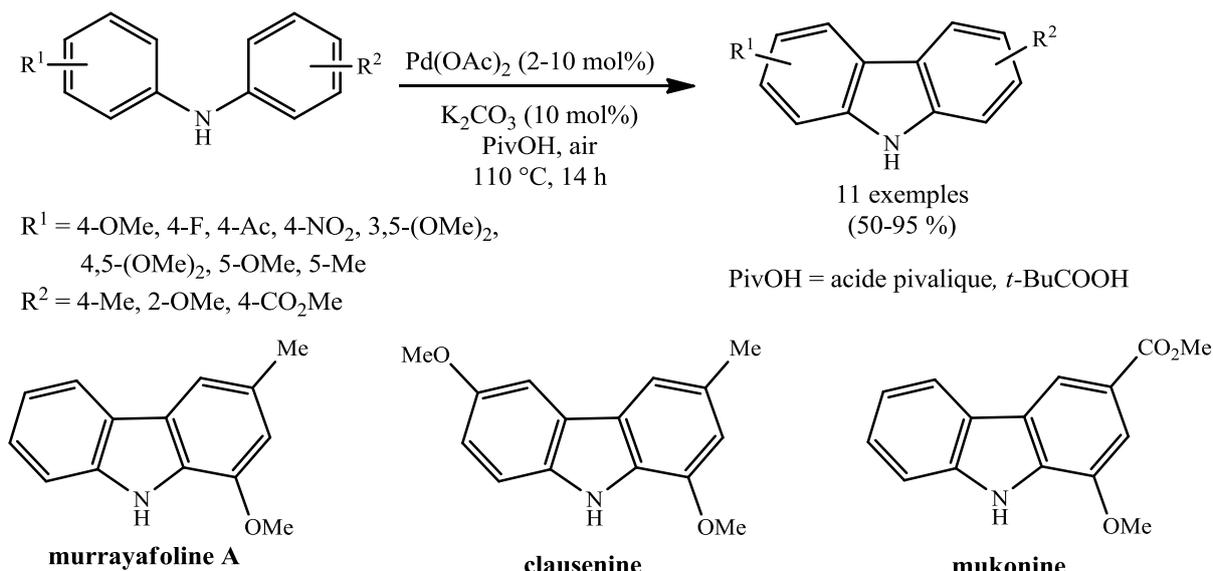


Figure 178 : synthèse de carbazoles à partir de diarylamines par Fagnou et coll.

J. C. Menéndez et coll. ont synthétisé des carbazoles à partir de diarylamines à l'aide d'un couplage oxydant assisté par les micro-ondes (Figure 179).<sup>60</sup> D'excellents rendements ont été rapportés (80-91%). La murrayafoline A, un carbazole naturel, a été synthétisée par cette voie avec un rendement de 88 %.<sup>61</sup>

<sup>59</sup> Liégeault, B. ; Lee, D. ; Huestis, M. P. ; Stuart, D. R. ; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022-5028.

<sup>60</sup> Sridharan, V. ; Martin, M. A. ; Menéndez, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4614-4621.

<sup>61</sup> Benavides, A. ; Peralta, J. ; Delgado, F. ; Tamariz, J. *Synthesis* **2004**, *15*, 2499-2504.

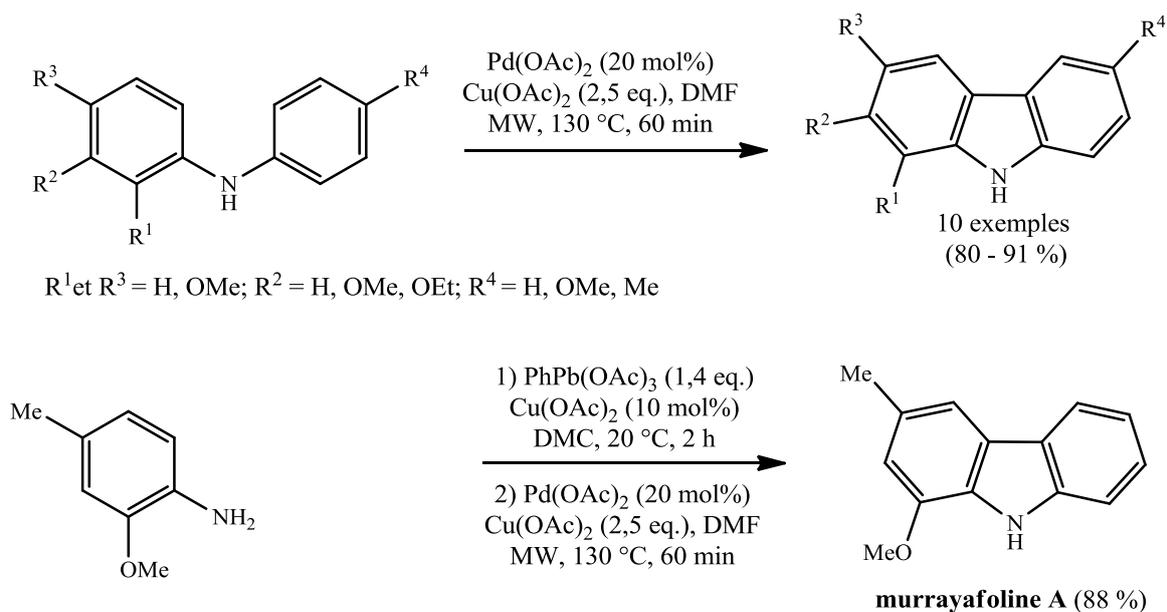


Figure 179 : synthèse des carbazoles par couplage oxydant assisté par les micro-ondes

R. Chianese et coll. ont mis au point une méthodologie à partir de *N*-(2-halogénophényl)-2,6-diisopropylanilines par clivage de liaison carbone-carbone (Figure 180).<sup>62</sup> Les rendements obtenus sont compris entre 14 et 73 %. La *N*-(2-chlorophényl)-2,6-diisopropylaniline mène au même résultat que la *N*-(2-bromophényl)-2,6-diisopropylaniline avec 73 % de rendement. Le plus faible résultat (14 %) est obtenu par la *N*-(2-chloro-3-méthylphényl)-2,6-diisopropylaniline.

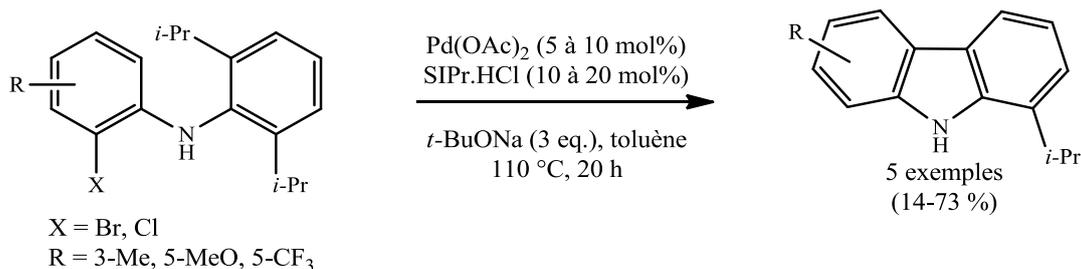


Figure 180 : synthèse de carbazoles à partir de *N*-(2-halogénophényl)-2,6-diisopropylanilines

<sup>62</sup> Chianese, A. R. ; Rogers, S. L. ; Al-Gattas, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2241-2243.

## IV.2. Synthèse des carbazoles à partir d'indoles

R. C. Larock et Q. Huang ont synthétisé des carbazoles à partir de noyaux indoles et d'alcynes internes (Figure 181).<sup>63</sup> La cyclisation est une addition 1,4 de l'alkyne interne sur la liaison C–I et C=C. Des rendements faibles à excellents ont été obtenus par cette méthodologie. Les éthyl(alkyl)- ou éthyl(aryl)propiolates génèrent les meilleurs résultats (78-91 %). Le résultat le plus faible est obtenu par le diphenylpropiolate, seules des traces du carbazole recherché ont été détectées. Les performances de la réaction dépendent de l'environnement électronique et stérique de l'alkyne. Un alkyne portant des groupements encombrants comme un phényl ou portant des groupements électro-donneurs (CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OBn, *n*-Pr) mènent à des résultats plus faibles (< 5% à 56 %)

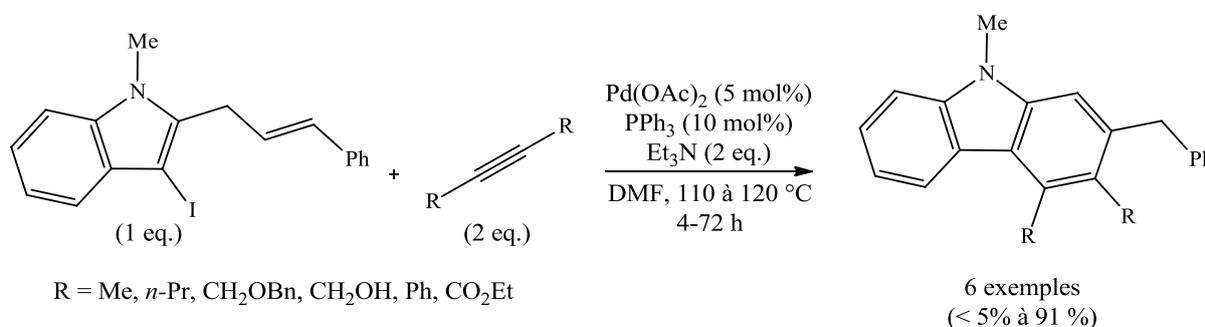


Figure 181 : synthèse de carbazoles à partir d'indoles

M. Miura, T. Satoh et coll. ont développé deux types de conditions catalytiques qui permettent le couplage oxydant entre un indole portant une fonction carboxyle en C3 et un alkyne interne (**A** et **B** Figure 182).<sup>64</sup> L'addition 1,4 de l'alkyne interne se fait ici donc en C=O, C–H. Un alkyne portant des groupements électro-attracteurs (groupement ester ou trifluorométhyl) mènent à des rendements moins satisfaisants (12 à 66 %) que pour les alcynes portant des groupements électro-donneurs (groupement méthyl ou méthoxy, 55 à 82 %). Dans les conditions **B** en présence de sels d'argent, l'oct-4-yne mène à un rendement très faible (10 %). L'addition sur l'indole non-substitué (Z = H) peut aussi se faire à partir d'un alkyne portant une fonction phényle dans les conditions **A** ou **B** avec de faibles rendements (<5 % à 38 %).

<sup>63</sup> Huang, Q. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7342-7349.

<sup>64</sup> a) Yamashita, M. ; Hirano, K. ; Satoh, T. ; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2337-2340. b) Yamashita, M. ; Hakaru, H. ; Hirano, K. ; Satoh, T. ; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7481-7488.

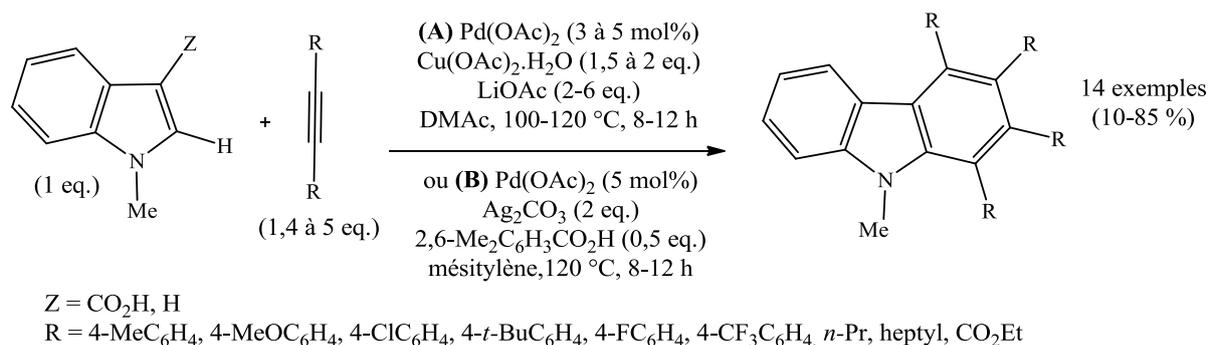


Figure 182 : couplage oxydant entre un indole et un alcyne interne

### IV.3. Synthèse des carbazoles à partir des anilines

La synthèse des carbazoles à partir d'anilines est l'une des méthodes les plus développées afin d'obtenir le motif tricyclique. Cette méthode est souvent utilisée pour la synthèse de molécules biologiquement actives (Figure 183).<sup>65</sup> La siamenol possède une activité inhibitrice contre le virus du VIH.<sup>65a,66</sup> La glycozoline possède des propriétés antifongiques et antibiotiques.<sup>65b,67</sup> La glycozolidine est utilisée dans le traitement contre la fièvre.<sup>65e</sup>

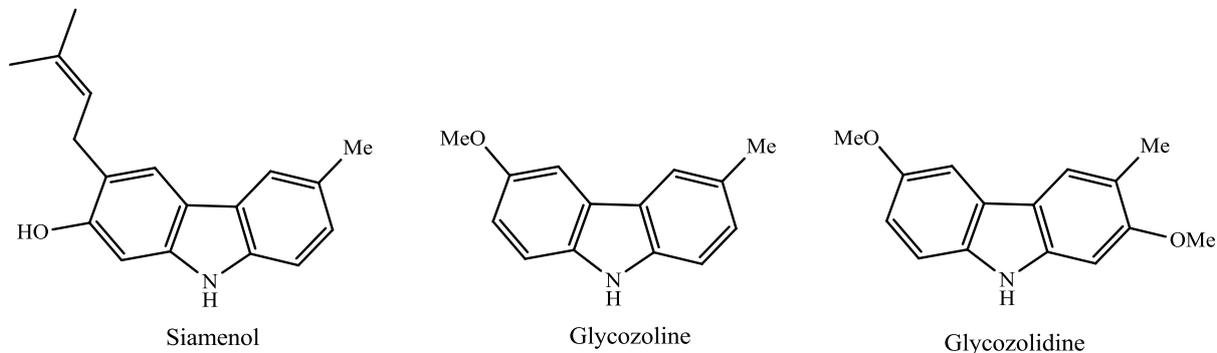


Figure 183 : molécules biologiquement actives synthétisées à partir d'un dérivé de l'aniline

En 2002, R. B. Bedford et C. S. J. Cazin ont décrit une réaction d'amination suivie d'une réaction par activation C–H entre des 2-chloro-*N*-alkylanilines et des bromures d'aryle

<sup>65</sup> a) Krahl, M. P. ; Jäger, A. ; Krause, J. ; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3212-3215. b) Forke, R. ; Krahl, M. P. ; Krause, T. ; Schlechtingen, G. ; Knölker, H.-J. *Synlett* **2007**, *2*, 268-272. c) Forke, R. ; Krahl, M. P. ; Däbritz, F. ; Jäger, A. ; Knölker, H.-J. *Synlett* **2007**, *12*, 1870-1876. d) Börger, C. ; Knölker, H.-J. *Synlett* **2008**, *11*, 1698-1702. e) Schmidt, M. ; Knölker, H.-J. *Synlett* **2009**, *15*, 2421-2424.

<sup>66</sup> Meragelman, K. M. ; McKee, T. C. ; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 427-428.

<sup>67</sup> a) Chakraborty, D. P. ; Das, K. ; Das, B. P. ; Chowdhury, B. K. *Trans. Bose Res. Inst.* **1975**, *38*, 1-10. b) Chowdhury, D. N. ; Basak, S. K. ; Das, B. P. *Curr. Sci.* **1978**, *47*, 490-491.

(Figure 184).<sup>68</sup> Les carbazoles synthétisés ont été obtenus avec des rendements compris entre 27 et 61 %. Des tests ont été effectués avec des 2-chloroanilines, mais dans ce cas seule la première réaction de couplage carbone-azote s'effectue.

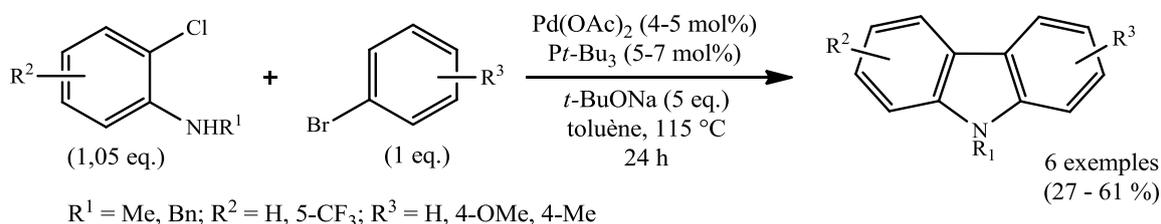


Figure 184 : synthèse de carbazoles à partir de 2-chloro-N-alkylanilines

R. B. Bedford et M. Betham ont décrit une autre méthodologie afin de synthétiser des carbazoles à partir de 2-chloroanilines non protégées (Figure 185).<sup>69</sup> Les 2-chloroanilines peuvent être couplées avec des bromures d'aryles afin d'obtenir les carbazoles recherchés en utilisant l'activation par micro-ondes. L'utilisation des micro-ondes permet de diminuer le temps de réaction à 3 h au lieu d'une journée.<sup>68</sup> Des rendements modérés à très satisfaisants ont été obtenus (35 à 92 %). Avec cette méthodologie, la synthèse de la Clausine P a pu être réalisée avec un rendement de 80 % (Figure 185).<sup>70</sup>

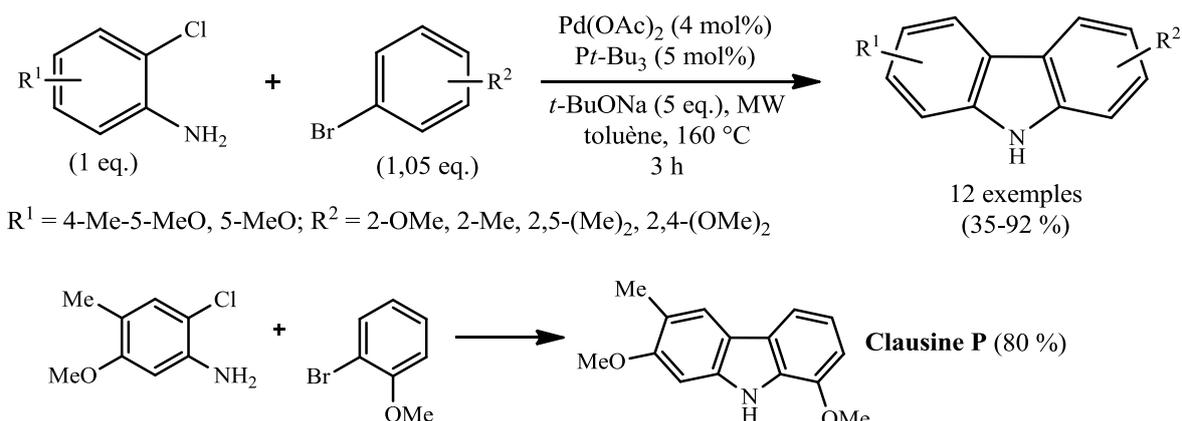


Figure 185 : synthèse de carbazoles à partir de 2-chloroanilines non protégées

<sup>68</sup> Bedford, R. B. ; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2002**, 2310-2311.

<sup>69</sup> a) Bedford, R. B. ; Betham, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9403-9410. b) Bedford, B. R. ; Betham, M. ; Charmant, P. H. J. ; Weeks, L. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6038-6050.

<sup>70</sup> Wu, T. S. ; Huang, S. C. ; Wu, P. L. ; Kuoh, C. C. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 523-527.

M. Catellani et coll. ont étudié la réaction de couplage entre une 2-bromoaniline *N*-protégée et les dérivés mono- ou disubstitués du iodobenzène (Figure 186).<sup>71</sup> Le couplage entre les 2-bromoanilines et les iodures d'aryles enrichis en électrons (groupement alkyl ou méthoxy) mène à d'excellents résultats (82 à 98 %). Cependant, certains substrats portant des groupements trifluorométhyl ou nitro ne subissent pas la réaction de couplage. La présence de triphénylphosphine comme ligand stabilisant du système catalytique est nécessaire afin de pouvoir effectuer ces réactions. Les rendements sont alors compris entre 10 à 67 %. La triphénylphosphine facilite la cyclisation intramoléculaire pour les composés peu réactifs. A partir de ce système catalytique, la carbazomycine A, possédant des propriétés antibiotiques, a été synthétisée (Figure 186).<sup>72</sup>

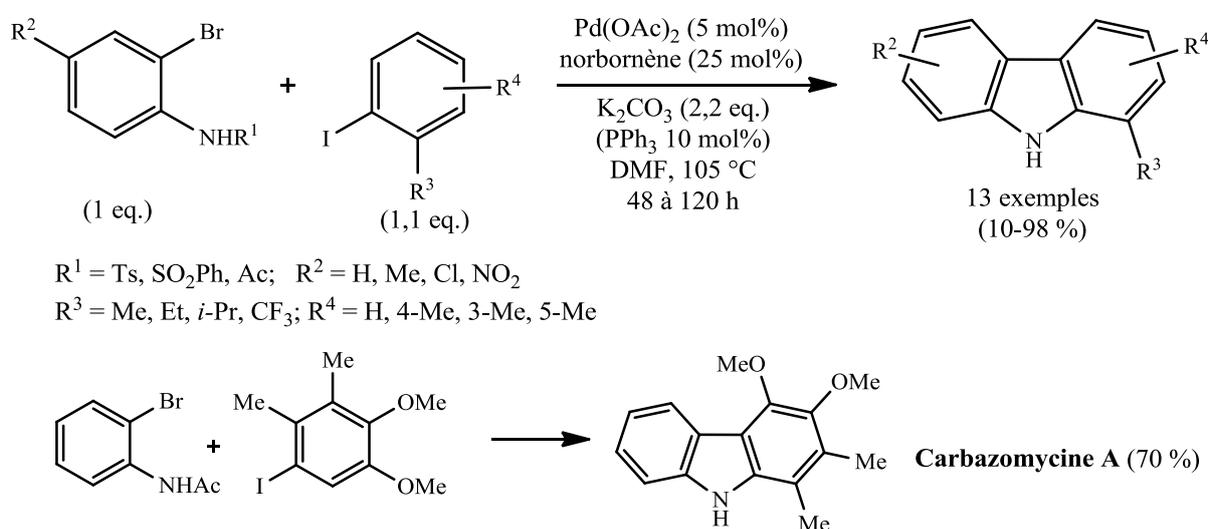


Figure 186 : préparation de carbazoles selon M. Catellani et coll.

R. C. Larock et Z. Liu ont synthétisé des carbazoles à partir d'une réaction de couplage entre des *o*-iodoanilines et des triflates d'arylsilyle suivie d'une cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée (Figure 187).<sup>73</sup> Cette voie de synthèse s'effectue « en un seul pot » menant à des rendements satisfaisants à excellents. Il a été démontré que le fluorure de césium en présence de triflates d'arylsilyle génère un benzyne.<sup>74</sup> Un aryne peut réagir dans des réactions

<sup>71</sup> a) Della Ca', N. ; Sassi, G. ; Catellani, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2179-2182. b) Catellani, M. ; Motti, E. ; Della Ca', N. *Top. Catal.* **2010**, 53, 991-996.

<sup>72</sup> Sakano, K.-I. ; Ishimaru, K. ; Nakamura, S. *J. Antibiot.* **1980**, 33, 683-689.

<sup>73</sup> Liu, Z. ; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 347-355.

<sup>74</sup> Himeshima, Y. ; Sonoda, T. Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211-1214.

électrophiles ou nucléophiles<sup>75</sup> et dans des réactions de cyclisation catalysées au palladium.<sup>76</sup> Les carbazoles sont obtenus avec des rendements satisfaisants compris entre 61 et 87 %. Avec le 2-iodo-*N*-phénylaniline, le temps de réaction doit être de 36 h pour la réaction en présence de fluorure de césium, suivie de 24 h à 100 °C après l'addition du diacétate de palladium et de deux équivalents de tricyclohexylphosphine.

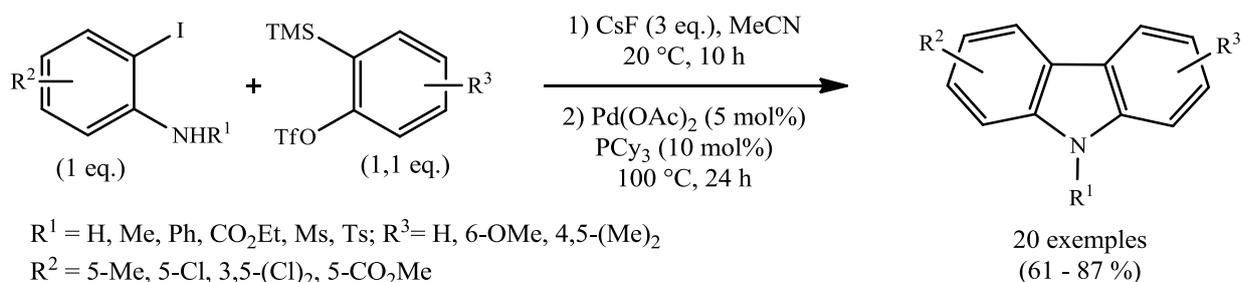


Figure 187 : préparation de carbazoles à partir de triflates d'arylsilyle

L. Ackermann et A. Althammer ont décrit la synthèse de carbazoles en couplant une aniline avec un 1,2-dihalogénobenzène (Figure 188).<sup>77</sup> Des anilines portant des groupements électro-donneurs (méthyl, méthoxy) ou des groupements électro-attracteurs (fluorure) ont été couplées avec divers 1,2-dihalogénoarènes menant à des rendements satisfaisants (53 à 81 %). Le 1,2-dichlorobenzène portant un groupement ester (-CO<sub>2</sub>Et) en position *C4* donne les résultats les plus faibles (57 à 62 %). Une aniline substituée en position *ortho* par des groupements méthyl ou méthoxy mènent à des résultats modérés (56 à 69 %). Avec ce système catalytique, la murrayafoline A a été synthétisée à partir du 1,2-dichlorobenzène ou du 1,2-dibromobenzène, et des rendements satisfaisants compris entre 72 et 74 % ont été obtenus.<sup>61</sup> Le ligand PCy<sub>3</sub> s'est avéré le plus efficace pour effectuer au cours d'une réaction cascade l'arylation d'amine puis la fonctionnalisation C–H en position *ortho*.

<sup>75</sup> a) Yoshida, H. ; Honda, Y. ; Shirakawa, E. ; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **2001**, 1880-1881. b) Yoshida, H. ; Honda, Y. ; Shirakawa, E. ; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3247-3249. c) Liu, Z. Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4673-4675. d) Liu, Z. ; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 99-102.

<sup>76</sup> a) Liu, Z. ; Zhang, X. ; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15716-15717. b) Zhang, X. ; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3973-3976.

<sup>77</sup> a) Ackermann, L. ; Althammer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627-1629. b) Ackermann, L. ; Althammer, A. ; Mayer, P. *Synthesis* **2009**, *20*, 3493-3503.

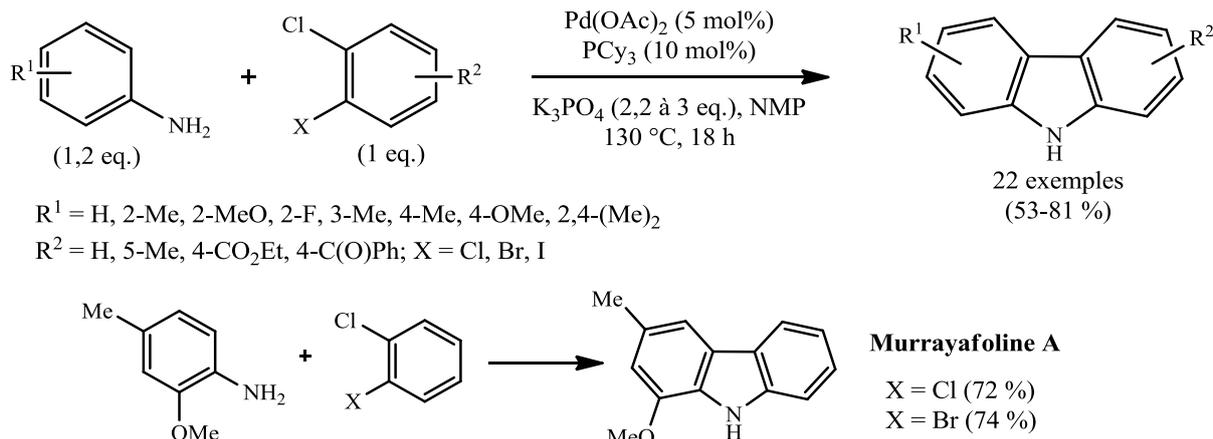


Figure 188 : synthèse de carbazoles à partir d'anilines et de 1,2-dihalogénobenzènes

H. Ohno et coll. ont mis au point une synthèse en « un seul pot » de carbazoles par une *N*-arylation catalysée au palladium suivie d'un couplage C–C oxydant (Figure 189).<sup>78</sup>

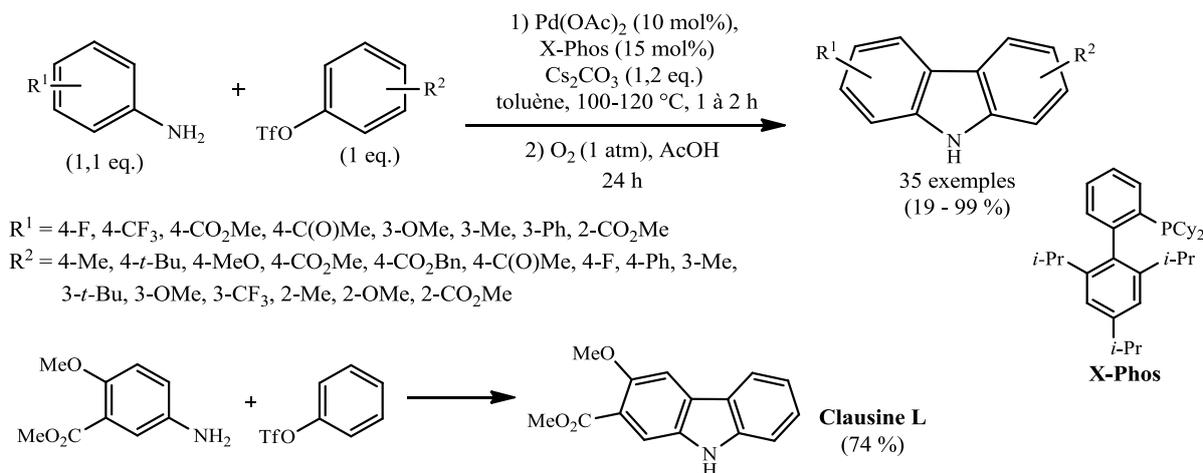


Figure 189 : synthèse de carbazoles à partir d'anilines et de triflates d'aryle

Des rendements modérés à excellents (46 à 99 %) ont été obtenus. Les triflates d'aryle portant des groupements électro-donneurs (groupement méthyl ou méthoxy) en position *para* mènent à de plus faibles résultats dus à leur instabilité sous ces conditions (26 à 46 %). Les triflates d'aryle portant des groupements électro-attracteurs (fluor ou ester) mènent aux carbazoles recherchés avec des rendements faibles à satisfaisants (19 à 74 %). De rendements

<sup>78</sup> a) Watanabe, T. ; Ueda, S. ; Inuki, S. ; Fujii, N. ; Ohno, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4516-4518. b) Watanabe, T. ; Oishi, S. ; Fujii, N. ; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4720-4726.

modérés à excellents (56 à 99 %) sont obtenus lors des couplages de triflates d'aryle enrichis en électrons (groupements méthoxy, méthyl, *tertio*-butyl) avec des anilines substituées par un groupement électro-attracteur (groupement ester ou trifluorométhyl). Lorsque l'un des substrats porte des groupements en position *ortho*, les rendements sont plus faibles (20 à 52 %). Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique généré par le groupement en position *ortho* lors de la cyclisation intramoléculaire. Par ces conditions opératoires, la clausine L, carbazole naturel possédant des propriétés de prévention de l'agrégation plaquettaire sanguine, a été synthétisée avec un rendement satisfaisant (70 %).<sup>79</sup>

S. L. Buchwald et D. Tselikhovsky ont étudié la formation des carbazoles à partir de 2-chloroanilines et de 2-bromostyrène (Figure 190).<sup>80</sup> Les 2-chloroanilines enrichies (groupements méthyl) ou appauvries (groupement trifluorométhyl) en électrons sont couplées efficacement avec le 2-bromostyrène avec des rendements compris entre 78 et 94 %.

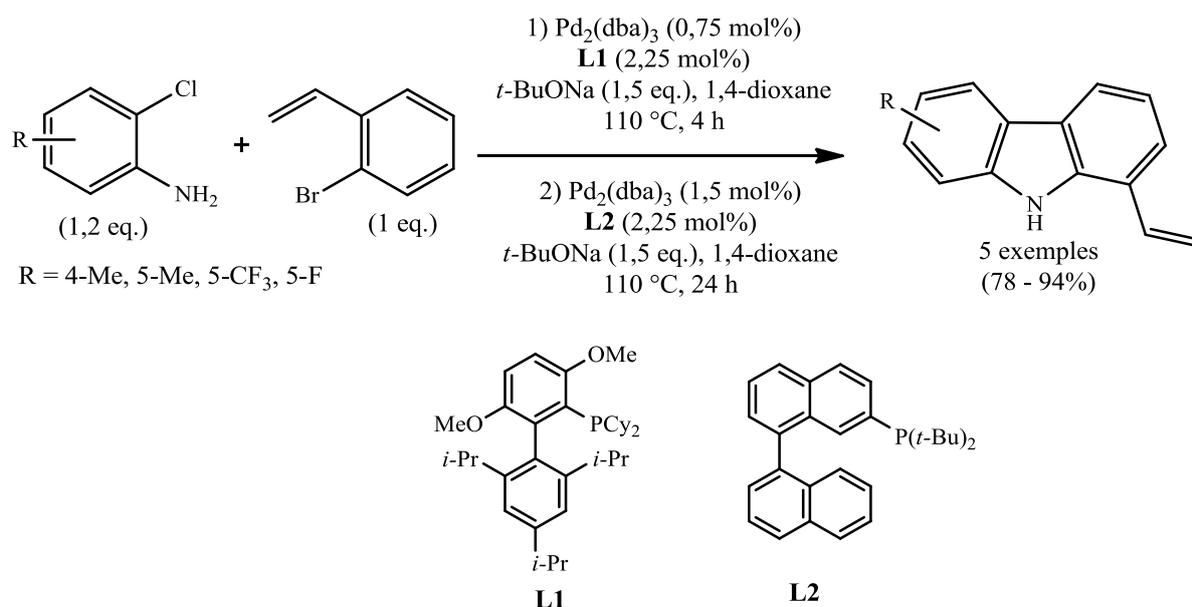


Figure 190 : réaction de couplage entre une 2-chloroaniline et le 2-bromostyrène

T. G. Back et coll. ont étudié la préparation de carbazoles à partir de 2-iodoaniline *N*-substitué et d'une diénylsulfone (Figure 191).<sup>81</sup> La première étape de la synthèse est une hétérocyclisation de l'*o*-iodoaniline avec une diénylsulfone suivie d'une oxydation à l'aide du

<sup>79</sup> Wu, T.-S. ; Huang, S.-C. ; Lai, J.-S. ; Teng, C.-M. ; Ko, F.-N. ; Kuoh, C.-S. *Phytochemistry* **1993**, 32, 449-451.

<sup>80</sup> Tselikhovsky, D. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14048-14051.

<sup>81</sup> a) Back, T. G. ; Bethell, R. J. ; Parvez, M. ; Taylor, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8599-8605. b) Back, T. G. ; Pandya, A. ; Wulff, J. E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3299-3302.

2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone DDQ menant à un indole. La deuxième étape de la synthèse est une réaction de Diels-Alder régiosélective. Des résultats très satisfaisants ont été obtenus par cette méthode.

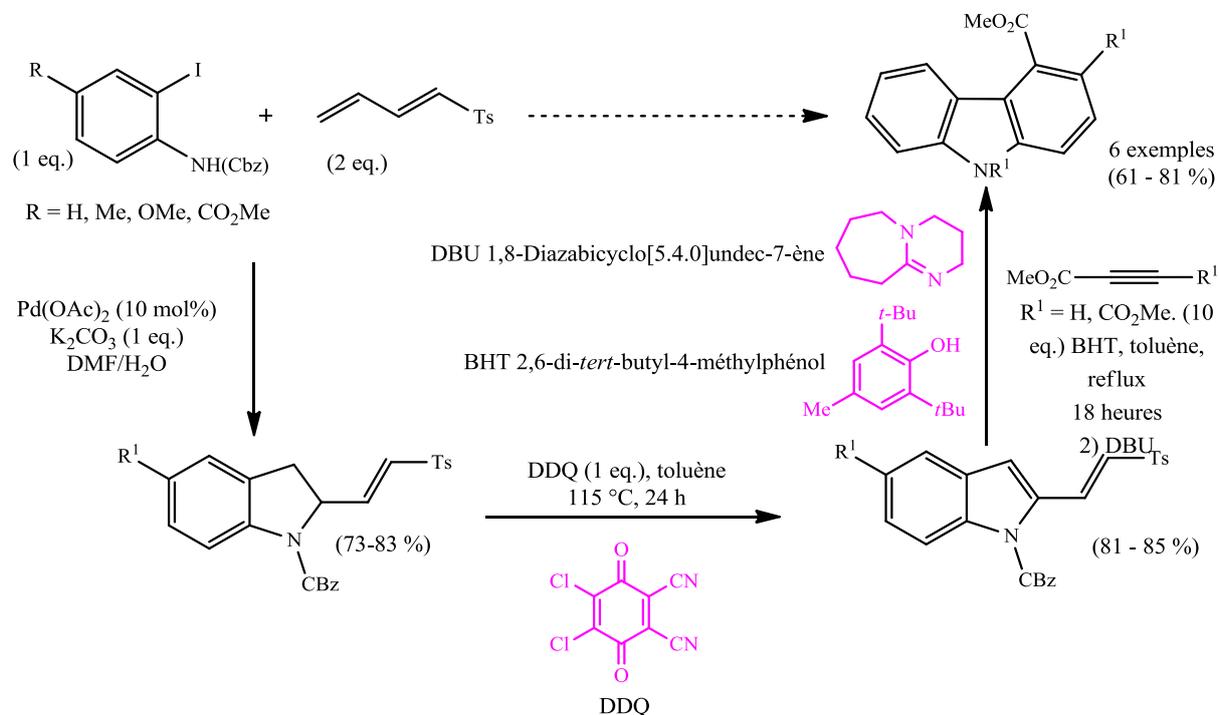


Figure 191 : synthèse de carbazoles à partir de 2-iodoanilines et de diénysulfones

R. C. Larock et J. Zhao ont synthétisé des carbazoles à partir d'un couplage entre un 3-iododiarylamine et un alcyne interne (Figure 192).<sup>82</sup>

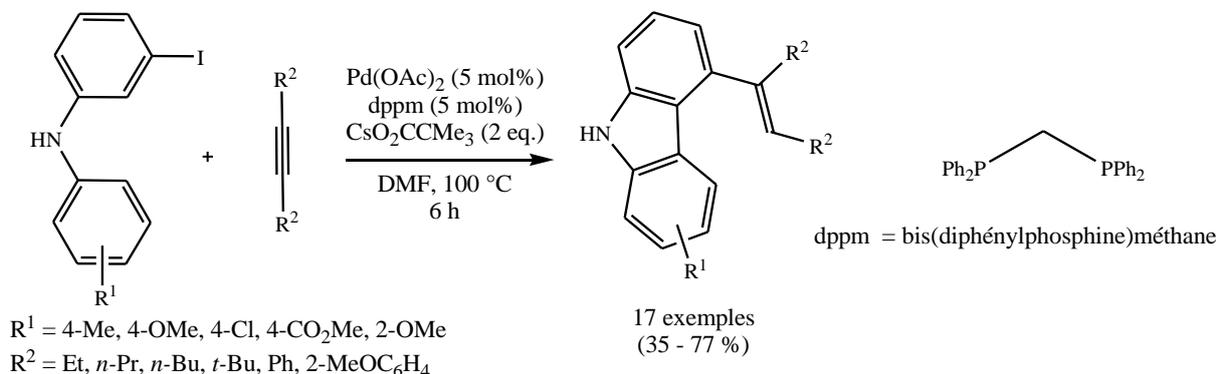


Figure 192 : synthèse de carbazoles à partir de 3-iododiarylamines

<sup>82</sup> a) Zhao, J. ; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 701-704. b) Zhao, J. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5340-5348.

En présence de groupements fortement électro-attracteurs (groupements 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> et esters) sur l'alcyne, la réaction n'a pas lieu. Lorsque l'alcyne est substitué exclusivement par des groupements alkyles (*n*-propyl, *n*-butyl) les rendements de la réaction sont modérés (35 à 48 %). Lorsque l'alcyne est au moins substitué par un groupement phényle, les résultats obtenus sont plus satisfaisants (61 à 77 %).

En 2006, J. F. Hartwig et Q. Shen ont montré un exemple de carbazole synthétisé par réaction intermoléculaire à partir du 2,2'-dibromobiphényle et d'ammoniaque au moyen d'un système palladium/*Josiphos* (Figure 193).<sup>83</sup> Le carbazole est obtenu avec 64 % de rendement.

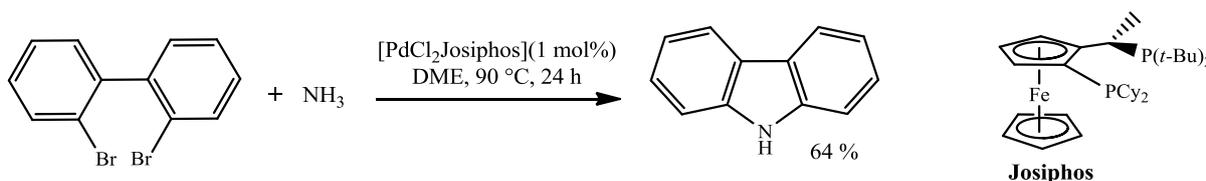


Figure 193 : préparation du carbazole à partir du 2,2'-dibromobiphényle et de l'ammoniaque

J. G. Verkade et Y. Zhou ont mis au point d'autres conditions opératoires efficaces pour coupler un 2,2'-dihalogénobiphényle avec une aniline primaire (Figure 194).<sup>84</sup>

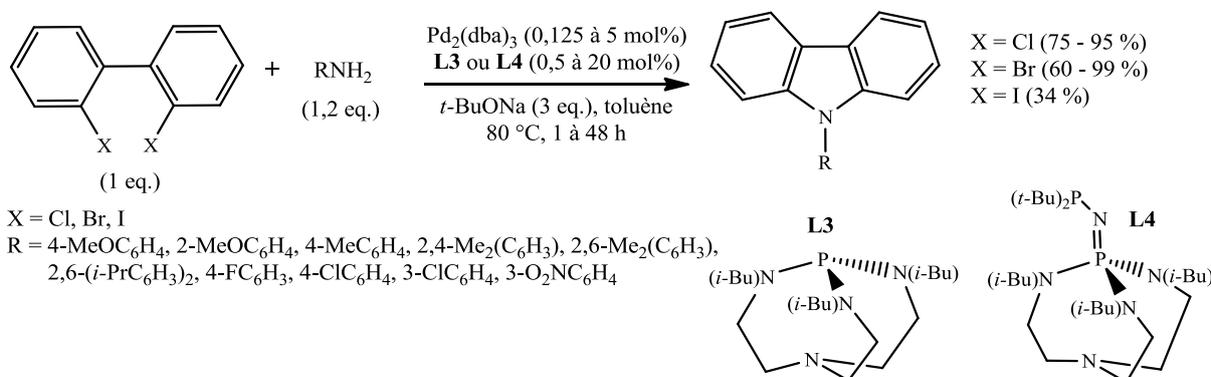


Figure 194 : synthèse de carbazoles *N*-substitués à partir de 2,2'-dihalogénobiphényles

Les anilines neutres, appauvries ou enrichies en électrons couplées avec le 2,2'-dichlorobiphényle mènent à de très bons rendements compris entre 75 et 95 %. Les anilines neutres ou enrichies en électrons couplées avec le 2,2'-dibromobiphényle génèrent des

<sup>83</sup> Shen, Q. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028-10029.

<sup>84</sup> Zhou, Y. Verkade, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 616-620.

carbazoles avec des résultats excellents (92 à 99 %). Les anilines possédant des atomes de chlore ou de fluor se couplent efficacement avec le 2,2'-dibromobiphényle (95 à 99 %). Le couplage d'anilines déficientes en électrons avec le 2,2'-dibromobiphényle mènent à des résultats plus moyens (60 %). La réaction de couplage entre la 3-nitroaniline et le 2,2'-diiodobiphényle mène au carbazole recherché avec un rendement de 34 % à cause de la déhalogénéation du 2,2'-diiodobiphényle menant au biphényle.

## V. Synthèse de carbolines catalysée au palladium

Le motif carboline, ou pyridoindoles, est présent dans de nombreux composés naturels, comme par exemple la  $\beta$ -carboline (9*H*-pyrido[3,4-*b*]indole). Sakamoto et coll. ont mis au point un système catalytique permettant la formation du squelette carboline à partir d'une aminobromopyridine et d'un bromobenzène ou 1,2-dibromobenzène.<sup>85</sup> Plusieurs voies de synthèse ont été développées (Figure 195). L'utilisation d'un système combinant Pd(0)/DPPF est à l'origine de ce mode de synthèse.

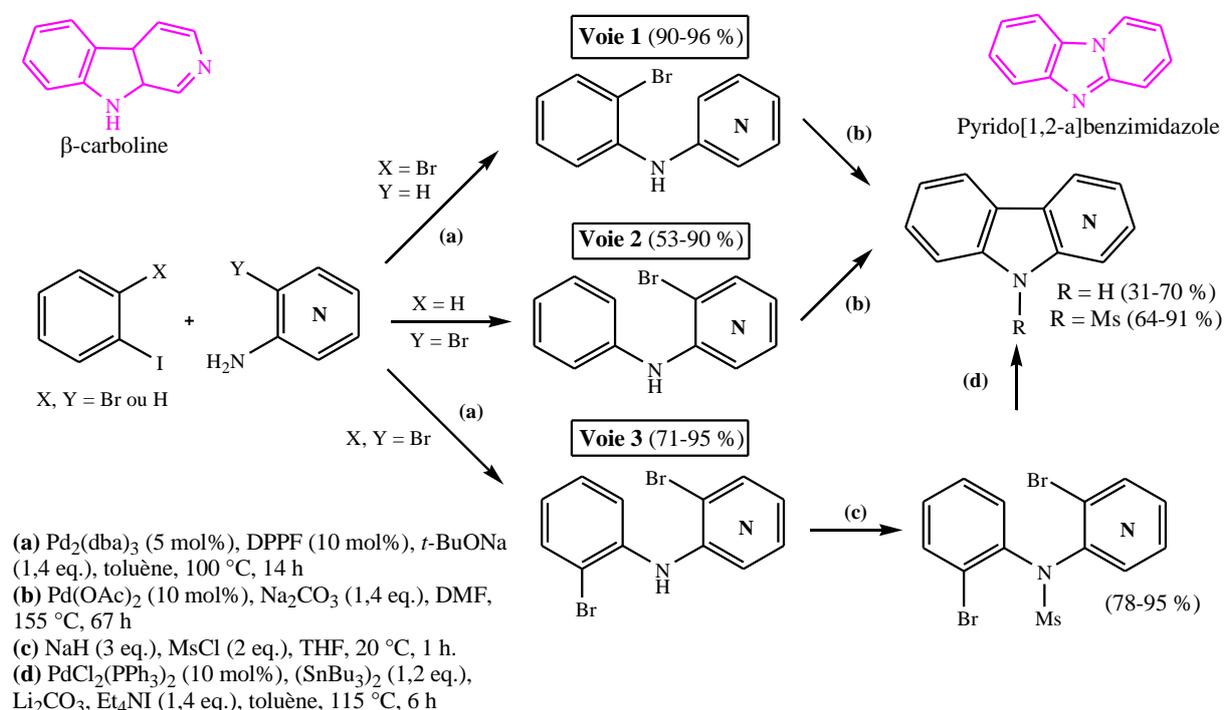


Figure 195 : synthèse de carbolines

<sup>85</sup> Iwaki, T. ; Yasuhara, A. ; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1505-1510.

A partir de la voie 1, les carbolines ont été obtenues avec des rendements compris entre 51 et 70 %, sauf pour  $\alpha$ -carboline qui n'a pas été produite au profit de la formation du pyrido[1,2-*a*]benzimidazole (59 %). Par la voie 2, les carbolines ont été obtenus avec des rendements légèrement plus faibles (31 à 61 %) que pour la voie 1. Par la voie 3, des carbolines *N*-substituées ont été synthétisées avec des rendements satisfaisants (64 à 91 %).

G. D. Cuny et coll. ont étudié la préparation d' $\alpha$ -carbolines en couplant une aniline avec une 2,3-dibromopyridine ou une 2,3-dichloropyridine (Figure 196).<sup>86</sup> Les anilines portant des groupements fluorure ou carbonyle en position *para* sont de bons substrats (rendements de 70 %). Les anilines portant des groupements électro-donneurs méthoxy, ou électro-attracteurs fluorure en position *ortho* mènent aux carbazoles avec des rendements satisfaisants du même ordre de grandeur. Les anilines portant des groupements électro-donneurs méthyl ou fluorure en position *méta* permettent d'obtenir le carbazole recherché avec un plus faible rendement de 25 à 63 %. Lorsque que des groupements électro-donneurs sont présents dans les deux positions *méta* sur l'aniline, l' $\alpha$ -carboline attendue n'est pas formé. Si l'aniline possède de groupement en position *méta*, ou *méta* et *para*, il se forme un mélange de régioisomères de  $\alpha$ -carbolines. L'isomère majoritaire est celui dont le couplage carbone-carbone s'effectue en *para* des groupements électro-donneurs. Si un atome de fluor est en position *méta* sur l'aniline, la cyclisation intramoléculaire s'effectue en position *ortho* par rapport au fluor et à la fonction amine.

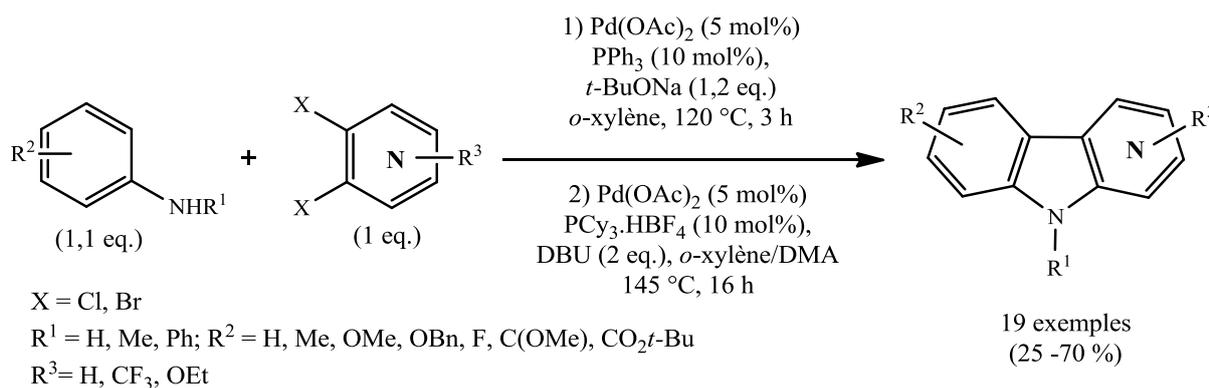


Figure 196 : synthèse de  $\alpha$ -carbolines par un système palladium(II)/ PPh<sub>3</sub>/PCy<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub>

<sup>86</sup> Laha, J. K. ; Petrou, P. ; Cuny, G. D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3152-3155.

## VI. Généralités mécanistiques

Comme nous l'avons détaillé dans les sections précédentes les synthèses intermoléculaires pallado-catalysées des carbazoles peuvent s'effectuer à partir de substrats faciles d'accès : soit à partir d'une *halogénoaniline* et d'un *halogénure d'aryle*, soit à partir d'une *aniline* et d'un *1,2-dihalogénobenzène*. Les mécanismes réactionnels pour chacune des deux voies sont considérés comme très similaires et seraient globalement constitués de deux cycles catalytiques successifs (réaction cascade). L'un de ces cycles catalytique permet de former une liaison carbone-azote C–N et l'autre cycle permet de former une liaison carbone-carbone C–C.<sup>69,71,77</sup> L'ordre de formation de ces liaisons peut varier. Comme illustré Figure 197 avec l'emploi du couple halogénoaniline/halogénure d'aryle, le cycle catalytique **1** de formation de la liaison C–N se déroule en trois étapes élémentaires classiques : *i*) l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le palladium(0) menant à un aryl-palladium(II), suivie *ii*) en présence d'une base forte de l'étape de transmétallation, *iii*) la dernière étape est l'élimination réductrice menant à la formation d'un 2-halogénodiarylamine. Le cycle catalytique **2** mène à la formation d'une liaison C–C par activation C–H qui se déroule en trois étapes élémentaires (l'activation C–H selon les conditions peut procéder d'un mécanisme CMD métallation/déprotonation concerté).<sup>87</sup> L'addition oxydante du palladium(0) s'effectue sur le 2-halogénodiarylamine menant au complexe de palladium(II) suivi d'une activation C–H par substitution électrophile aromatique.<sup>88</sup> Le carbazole est obtenu après élimination réductrice.

---

<sup>87</sup> a) Martín-Matute, B. ; Mateo, C. ; Cárenas, D. J. ; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2341-2348. b) Garcí-Cuadrado, D. ; Braga, A. A. C. ; Maseras, F. ; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067. c) Tan, Y. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3308-3311.

<sup>88</sup> a) Kakiuchi, F. ; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077-1101. b) Ritleng, V. ; Sirlin, C. ; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731-1770.

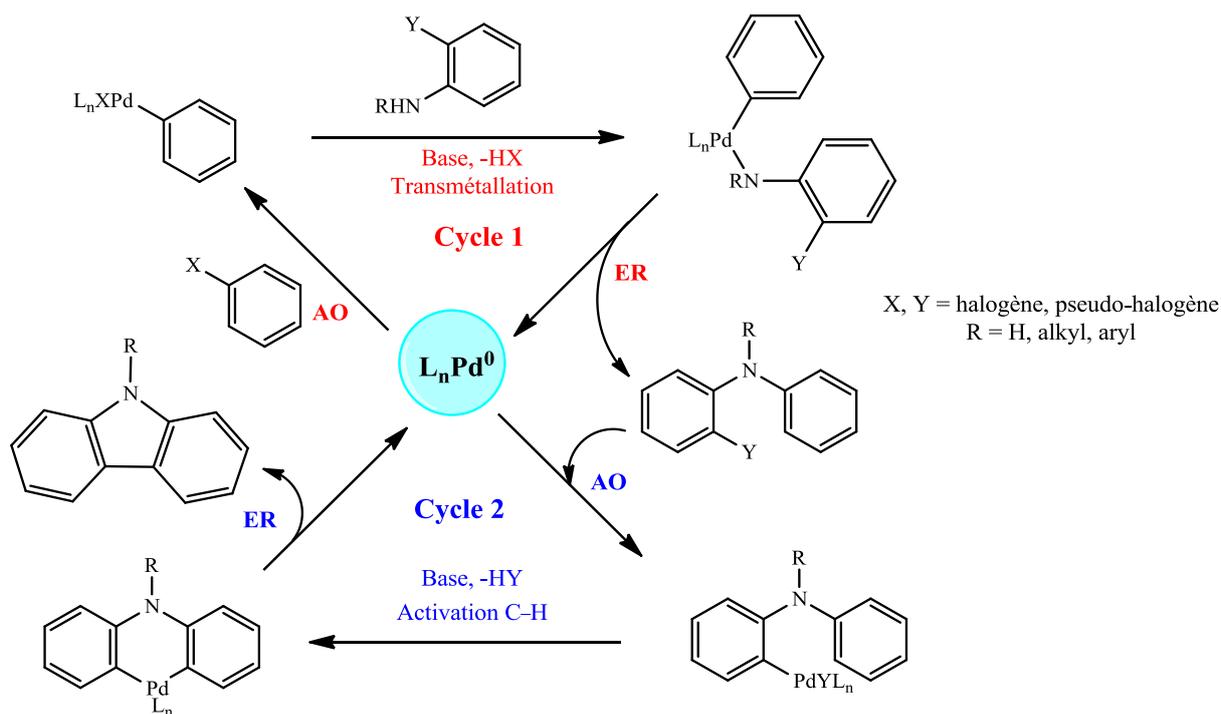


Figure 197 : cycles catalytiques proposés lors de la synthèse de carbazole à partir d'une halogénoaniline et d'un halogénure d'aryle

## VII. Polyphosphines ferrocéniques pour le couplage C–N : vers l'hétérocyclisation intermoléculaire pallado- catalysée

D'après notre étude bibliographique on dénombre très peu de systèmes catalytiques permettant la synthèse convergente de carbazoles par réaction de cyclisation intermoléculaire avec des substrats largement disponibles, simples (commerciaux), et peu onéreux, comme le sont par exemple les aromatiques chlorés et les anilines. Pour ceux qui existent, ils combinent l'utilisation de palladium associé à un ligand à des taux généralement égaux ou supérieurs à 5 mol%. Dans ce contexte, la synthèse des carbazoles peut être par exemple catalysée au palladium à partir d'anilines ou de leurs dérivés halogénés, et les systèmes qui ont été mis au point sont promus par des ligands phosphines monodentes riches en électrons ( $PCy_3$ ,  $Pt-Bu_3$ ) qui génèrent un encombrement stérique important, mais peuvent aussi s'avérer délicat à manipuler de par leur sensibilité à l'oxydation. Au départ d'halogénoanilines, un des points

clé est d'éviter une réaction de couplage entre ces substrats, et pour cela la liaison carbone-halogène (C–X) de l'halogénoaniline doit être moins réactive que la liaison C–X de l'halogénobenzène.

Divers solvants ont été utilisés dans ce type de synthèse, comme le toluène, le DMF, l'acétonitrile, la NMP ou le 1,4-dioxane. La source de palladium utilisée est soit une source de palladium(II) comme le diacétate de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub>, soit une source de palladium(0) comme le tris(dibenzylidèneacétone) de palladium(0) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Diverses bases ont été associées avec succès, aussi bien des bases fortes (*tertio*-butoxyde de sodium *t*-BuONa) que des bases plus faibles (le carbonate de césium Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, le phosphate de potassium K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

Ainsi, pour aller plus loin vers ces hétérocyclisations convergentes, il nous est apparu intéressant d'étudier l'influence de polyphosphines ferrocéniques multidentes (au-delà de la diphosphine DPPF) dont la stabilité à l'air et la modularité peuvent constituer un atout.

L'approche catalytique cascade est aussi attrayante, ainsi que l'étude systématique de la tolérance à diverses fonctions. Au départ, notre attention s'est portée sur le couplage d'anilines avec des 1,2-dihalogénobenzènes. Cette étude est d'autant plus intéressante que l'amination d'aryle (réaction dite de Buchwald-Hartwig, et généralement promue par les phosphines monodentes riches en électrons) n'avait jamais été testée auparavant au départ des ligands du laboratoire, ni en général rapporté dans la bibliographie avec des phosphines polydentes.

## VII.1. Synthèse de diarylamines : résultats et discussion

### VII.1.a. Screening catalytique à l'aide de DPPF

Afin de pouvoir déterminer la faisabilité d'une réaction d'arylation entre une aniline et le 1,2-dichlorobenzène catalysée au palladium associée à un ligand phosphine ferrocénique, nous avons testé le plus communément étudié d'entre eux comme point de départ : le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène DPPF (Figure 198), avec des bases et solvants « standards ».

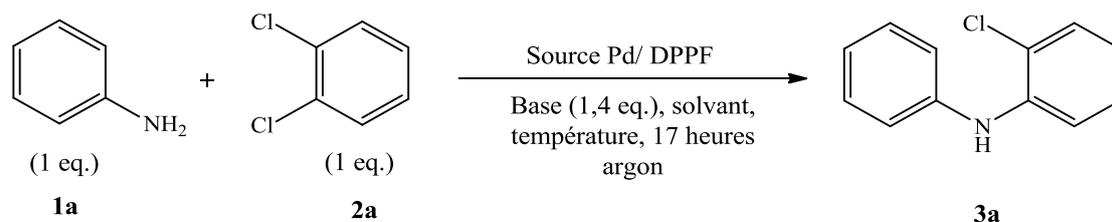


Figure 198 : conditions catalytiques pour la synthèse du 2-chlorodiphénylamine en présence de DPPF

Comme rapporté dans le Tableau 21, aucune réaction n'a été observée en l'absence de palladium et de ligand (entrée 1), ni avec une source de Pd(II) en l'absence de ligand (entrées 2 et 3).

Tableau 21 : criblage catalytique pour la synthèse de 2-chlorodiphénylamine en présence de Pd/DPPF

Entrée	Pd/(mol%)	Ligand mol%	Base (1,4 eq.)	Solvant	Temp. (°C)	Conversion/Rendement (%)
1	/	/	<i>t</i> -BuOK	toluène	100	0
2	[PdCl(allyl)] <sub>2</sub> (5)	/	<i>t</i> -BuOK	toluène	100	0
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	/	<i>t</i> -BuOK	toluène	100	0
4	[PdCl(allyl)] <sub>2</sub> (5)	10	<i>t</i> -BuOK	toluène	100	29/20
5	[PdCl(allyl)] <sub>2</sub> (5)	10	<i>t</i> -BuOK	toluène	115	40/20
6	[PdCl(allyl)] <sub>2</sub> (1)	2	<i>t</i> -BuOK	toluène	100	25/20
7	[PdCl(allyl)] <sub>2</sub> (1)	2	<i>t</i> -BuOK	DMF	100	40/15
8	Pd(OAc) <sub>2</sub> (1)	1	<i>t</i> -BuOK	toluène	100	20/16
9	[PdCl(allyl)] <sub>2</sub> (1)	2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluène	100	0
10	Pd(OAc) <sub>2</sub> (1)	2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluène	100	0

Avec une charge de 5 mol% de [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> (soit une charge de 10 mol% en Pd) et 10 mol% de DPPF en présence de *tertio*-butoxyde de potassium *t*-BuOK comme base dans le toluène, la conversion est de 30 à 40 % (entrées 4 et 5). L'augmentation de la température de 100 à 115 °C produit une baisse de sélectivité en faveur de la réaction d'homocouplage du 1,2-dichlorobenzène (formation de 2,2'-dichlorobisphényle et la déhalogénéation produit aussi du biphenyle et 2-chlorobiphenyle). En diminuant la charge de palladium à 2 mol% et en conservant une température de 100 °C, le rendement de la réaction est toujours de 20 % avec une nette diminution de la formation de sous-produits (entrée 6). En remplaçant le toluène par du DMF, la conversion de la réaction est de 40 % mais en faveur de la formation de 2-chlorodiphénylamine (entrée 7). En utilisant du diacétate de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub> comme source métallique le rendement de la réaction est légèrement plus faible qu'en présence de [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> (entrée 8). L'utilisation de carbonate de sodium comme base ne permet pas d'observer de réaction de couplage (entrées 9 et 10).

D'après ces expériences préliminaires, les meilleures conditions opératoires permettent d'utiliser  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  (1 mol%), DPPF (2 mol%), *t*-BuOK (1,4 eq.) dans le toluène à 100 °C sous argon, avec cependant une conversion en produit attendu de seulement 25 % et une sélectivité qui se limite à 80 %.

### VII.1.b. Performance des ligands polyphosphines ferrocéniques pour l'amination de 1,2-dihalobenzènes

A partir des conditions opératoires identifiées pour la diphosphine ferrocénique DPPF, notre étude s'est portée sur la détermination d'un ou plusieurs ligands phosphine ferrocénique issus de notre bibliothèque, qui pourraient se montrer plus efficaces et plus sélectifs pour la réaction d'amination du 1,2-dichlorobenzène avec l'aniline (Figure 199).

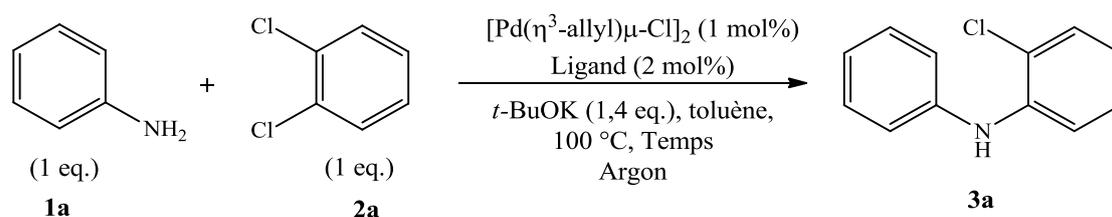


Figure 199 : amination du 1,2-dichlorobenzène par l'aniline en présence de phosphines ferrocéniques

Les ligands phosphines ferrocéniques testés pour la réaction d'amination du 1,2-dichlorobenzène avec l'aniline sont représentés Figure 200. Les diphosphines ferrocéniques **L1**, **L2**, **L3** et **L4** sont des ligands pouvant produire sur un complexe mononucléaire du palladium une coordination chélatante hétéroannulaire-1,1' pour **L1**, **L3** et **L4**, ou homoannulaire-1,2 pour **L2**. Par rapport à DPPF (**L1**) les atomes de phosphore peuvent être appauvris en électrons (**L3**) ou enrichis en électrons (**L4**).

**L5**, **L6** et **L7** sont des triphosphines ferrocéniques, ligands dont le troisième phosphore peut éventuellement porter des substituants différents des deux autres atomes de phosphore qui constituent la pince chélatante de base (**L5**). De plus, le contrôle conformationnel induit par les groupements *tertio*-butyle (voir Partie I) peut avoir une influence lors de la réaction

(L7), en particulier sur la sélectivité. Deux tétraphosphines ferrocéniques L8 et L9 ont aussi été testées.

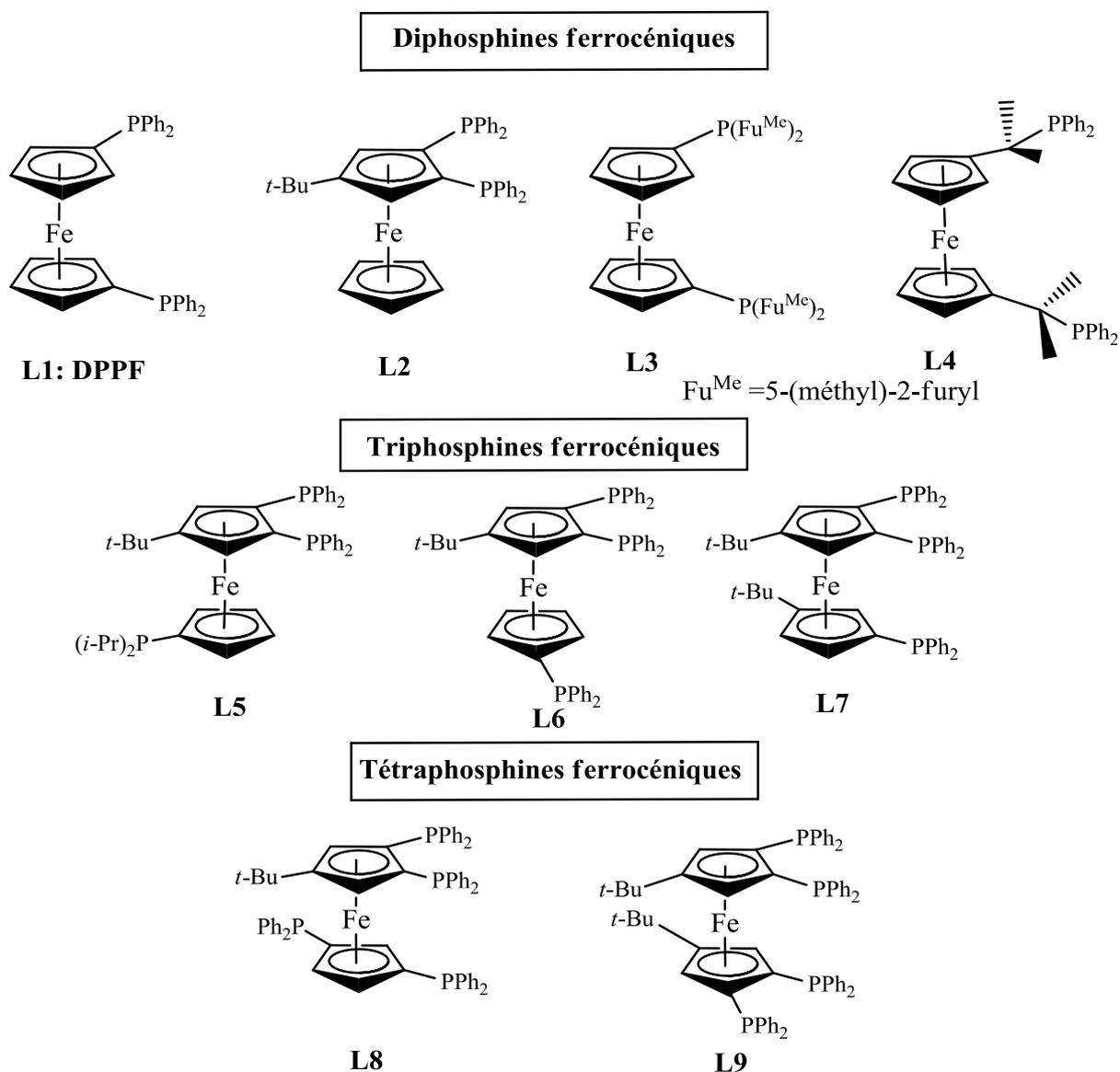


Figure 200 : phosphines ferrocéniques sélectionnés pour l'amination pallado-catalysée

Comme rapporté dans le Tableau 22, l'utilisation d'un ligand 1,2-diphosphine ferrocénique L2 ne permet pas d'améliorer le rendement par rapport à l'utilisation de DPPF L1 (entrées 1 et 2).

Tableau 22 : performances comparées de L1-L9 pour l'amination du 1,2-dichlorobenzène avec l'aniline

Entrée	Ligand	Durée (h)	Conversion (%)	Rendement (%)
1	<b>L1</b>	18	25	20
2	<b>L2</b>	18	12	10
3	<b>L3</b>	17	30	15
4	<b>L4</b>	16,5	16	13
5	<b>L5</b>	18	55	52
6	<b>L6</b>	19	15	13
7	<b>L7</b>	17	traces	–
8	<b>L8</b>	18	traces	–
9	<b>L9</b>	18	traces	–

En utilisant la diphosphine ferrocénique **L3**, dont les atomes de phosphore porte des groupements électro-attracteurs, le rendement de la réaction reste faible avec formation d'une grande proportion de sous-produits issus de la réaction d'homocouplage du 1,2-dichlorobenzène (entrée 3). L'utilisation du ligand **L4**, possédant des bras espaceurs entre le cyclopentadiène et l'atome de phosphore, ne permet pas d'accélérer la formation du composé **3a** recherché (entrée 4). Aucune des diphosphines testées malgré leurs différences de caractéristiques très nettes, n'apportent d'amélioration au regard de l'utilisation de DPPF.

L'emploi des triphosphines ferrocénique **L5**, **L6** et **L7** montre avec **L5**, qui possède un groupement *iso*-propyle sur le troisième atome de phosphore, une conversion et un rendement supérieurs à 50 % sans formation de sous-produits issus de réaction d'homocouplage (entrée 5). Au contraire, pour les ligands de cette famille **L6** et **L7**, les rendements ne sont pas satisfaisants (entrées 6 et 7). L'utilisation de ligands tétraphosphines ferrocéniques **L8** et **L9** ne permet pas d'observer la réaction de couplage (entrées 8 et 9). Pour cette réaction, la présence de contraintes stériques significatives apportées par **L7**, **L8** et **L9** sont clairement rédhibitoires.

En vue de confirmer ces premiers résultats, notre étude s'est portée sur la réaction d'amination du 1,2-dibromobenzène avec l'aniline (Figure 201).

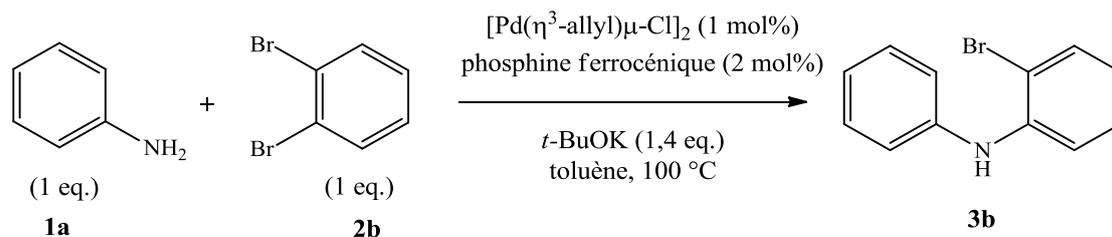


Figure 201 : amination du 1,2-dibromobenzène par l'aniline en présence de phosphines ferrocéniques

Comme rapporté dans le Tableau 23, il est confirmé que l'utilisation d'un ligand 1,2-diphosphine ferrocénique **L2** ne permet pas d'améliorer le rendement par rapport à l'utilisation de DPPF **L1** (entrées 1 et 2).

Tableau 23 : performances comparées de L1-L9 pour l'amination du 1,2-dibromobenzène avec l'aniline

Entrée	Ligand	Durée (h)	Conversion (%)	Rendement (%)
1	<b>L1</b>	17	28	25
2	<b>L2</b>	17	14	12
3	<b>L3</b>	17	32	30
4	<b>L4</b>	17	traces	–
5	<b>L5</b>	17	55	50
6	<b>L6</b>	19	40	30
7	<b>L7</b>	17	traces	–
8	<b>L8</b>	18	30	25
9	<b>L9</b>	18	50	25

En utilisant la diphosphine ferrocénique **L3**, dont les atomes de phosphore porte des groupements électro-attracteurs, le rendement de la réaction est sensiblement égal à celui obtenu pour le ligand **L1** DPPF (entrée 3). L'utilisation du ligand **L4**, possédant des bras espaceurs entre le cyclopentadiène et l'atome de phosphore, ne permet pas de former le composé recherché **3b** (entrée 4). Les ligands triphosphine ferrocénique **L5**, **L6** et **L7** ont été testés sur cette réaction de couplage. Ici aussi une confirmation de résultats supérieurs pour le ligand **L5**, possédant un groupement *iso*-propyle sur le troisième atome de phosphore, est obtenue : la conversion et le rendement atteignent 50 % en 17 h sans formation de sous-produit (entrée 5). En présence du ligand **L6**, la conversion s'élève à 40 % menant à un rendement de 30 % (entrée 6). Cependant, les résultats pour le ligand **L6** sont inférieurs à

ceux obtenus pour le ligand **L5** et en particulier concernant la sélectivité. Avec le ligand **L7**, la conversion est quasiment nulle comme dans le cas de l’analogue dichloré (entrée 7). A l’aide du ligand tétraphosphine ferrocénique **L8**, un rendement isolé de 25 % est obtenu comme pour le ligand tétraphosphine ferrocénique **L9** (entrées 8 et 9). Cependant, concernant **L9**, la conversion s’élève à 50 % avec une grande proportion de sous-produit formé. Les sous-produits issus de réactions d’homocouplages sont le biphenyle, le 2-bromobiphényle et le 2,2’-dibromobiphényle. La diphenylamine issue d’une déhalogénéation est aussi observée.

Le criblage de ligand nous a conduits à déterminer la supériorité d’un des membres triphosphine de notre bibliothèque de ligands. Des conditions opératoires relativement satisfaisantes ont été déterminées pour lesquelles aniline et 1,2-dihalogénobenzène en quantité stœchiométrique sont couplés sélectivement à partir de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  (1 mol%), **L5** (2 mol%), *t*-BuOK (1,4 eq.) dans le toluène à 100 °C sous argon. Cependant, les conversions et les rendements finaux restent trop moyens. Par conséquent, certains paramètres doivent être optimisés, et en premier la base et la température.

### VII.1.c. Choix de la base et de la température

Afin d’améliorer la conversion et le rendement de la réaction d’amination du 1,2-dichlorobenzène avec l’aniline, le choix de la base et de la température a été étudié en présence de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\mu\text{-Cl}]_2$  (1 mol%), le ligand **L5** (2 mol%) dans le toluène sous argon (Figure 202).

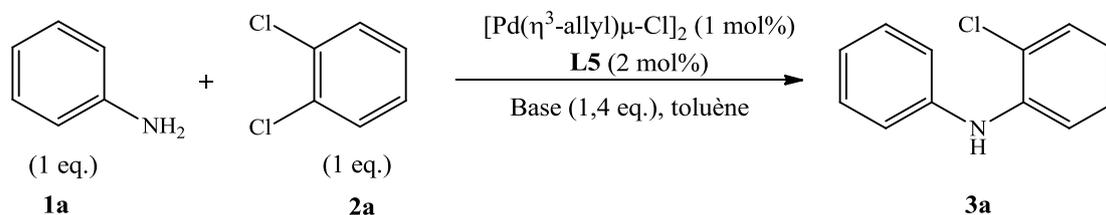


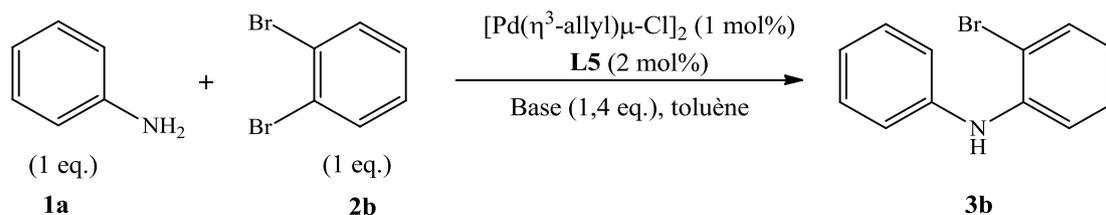
Figure 202 : influence de la base et de la température sur la réaction d’amination du 1,2-dichlorobenzène catalysée par Pd/L5

Comme rapporté dans le Tableau 24, une diminution de la température de 100 à 85 °C entraîne une diminution drastique de la conversion et du rendement (entrées 1 et 2). En présence de *tert*-butoxyde de sodium *t*-BuONa, la conversion (55 %) et le rendement (52 %) de la réaction sont identiques à ceux obtenus avec le *tertio*-butoxyde de potassium *t*-BuOK à 100 °C (entrée 3). L'utilisation de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène DBU comme base ne permet pas de former la 2-chlorodiphénylamine **3a** (entrée 4). A 115 °C, l'utilisation de *tertio*-butoxyde de potassium *t*-BuOK mène à une conversion incomplète (68 %, entrée 5). Au contraire à 115 °C, le *tertio*-butoxyde de sodium *t*-BuONa mène à la 2-chlorodiphénylamine **3a** avec une conversion totale et un rendement isolé de 90 % sans formation de sous-produit contrairement à ce qui était obtenu avec DPPF à cette température (entrée 6). Un temps de réaction de 16 h permet d'obtenir une conversion totale. Une durée de 8 h permet cependant une conversion de 90 %, et de 60 % en 4 h (entrées 7 et 8) montrant le ralentissement progressif de la vitesse de catalyse.

**Tableau 24** : influence de la base et de la température sur la réaction d'amination du 1,2-dichlorobenzène avec l'aniline catalysée par Pd/L5

<i>Entrée</i>	<i>Base</i>	<i>Température (°C)</i>	<i>Durée (h)</i>	<i>Conversion (%)</i>	<i>Rendement (%)</i>
1	<i>t</i> -BuOK	100	18	55	50
2	<i>t</i> -BuOK	85	20	25	25
3	<i>t</i> -BuONa	100	17	55	52
4	DBU	100	17	–	–
5	<i>t</i> -BuOK	115	17	68	57
6	<i>t</i> -BuONa	115	16	100	90
7	<i>t</i> -BuONa	115	8	88	78
8	<i>t</i> -BuONa	115	4	60	58

Afin d'améliorer la conversion et le rendement de la réaction d'amination du 1,2-dibromobenzène avec l'aniline, le choix de la base et de la température a été étudié en présence de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  (1 mol%), de **L5** (2 mol%) dans le toluène sous argon (Figure 203).



**Figure 203** : influence de la base et de la température sur la réaction d'amination du 1,2-dibromobenzène catalysée par Pd/L5

Comme rapporté dans le Tableau 25, une diminution de la température de 100 à 85 °C entraîne une diminution de la conversion et du rendement (entrées 1 et 2).

**Tableau 25** : influence de la base et de la température sur la réaction d'amination du 1,2-dibromobenzène avec l'aniline catalysée par Pd/L5

Entrée	Base	Température (°C)	Durée (h)	Conversion (%)	Rendement (%)
1	<i>t</i> -BuOK	100	18	55	50
2	<i>t</i> -BuOK	85	20	30	30
3	<i>t</i> -BuONa	100	17	68	52
4	DBU	100	17	–	–
5	<i>t</i> -BuOK	115	18	92	79
6	<i>t</i> -BuONa	115	16	100	73
7	<i>t</i> -BuONa	115	7	100	79
8	<i>t</i> -BuONa	115	4	100	88
9	<i>t</i> -BuONa	115	2	100	92

En présence de *tert*-butoxyde de sodium *t*-BuONa, la conversion (68 %) et le rendement (52 %) de la réaction sont supérieurs à ceux obtenus avec le *tert*-butoxyde de potassium *t*-BuOK à 100 °C (entrée 3). L'utilisation de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène DBU comme base ne permet pas de former le 2-bromodiphénylamine **3b** (entrée 4). A 115 °C, l'utilisation de *tert*-butoxyde de potassium *t*-BuOK mène à une conversion presque complète (92 %, entrée 5) et à un rendement de 79 %. A 115 °C, le *tert*-butoxyde de sodium *t*-BuONa mène à la 2-bromodiphénylamine **3b** avec une conversion totale et un rendement isolé de 73 % diminué par la formation de diphénylamine (entrée 6). Afin de limiter la formation du diphénylamine, le temps de réaction a été diminué jusqu'à conversion complète sans formation de diphénylamine (entrées 7 à 9). Pour une durée de réaction de 2 h, la 2-bromodiphénylamine **3b** est le seul produit formé, et la réaction est totale (entrée 9). Ainsi, on

constate que le réactif dibromé, toutes conditions égales par ailleurs, apparait réagir dans une durée réduite d'un facteur 8 par rapport au réactif dichloré.

Les conditions opératoires optimales mettent en jeu un équivalent d'aniline, un équivalent de 1,2-dihalogénure d'aryle, 1 mol% de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\mu\text{-Cl}]_2$ , 2 mol% de **L5**, 1,4 équivalents de *tertio*-butoxyde de sodium dans le toluène à 115 °C sous argon pendant 2 h.

#### VII.1.d. Influence de l'halogénure

Après avoir déterminé les conditions expérimentales optimales, l'influence de l'halogène a été étudiée en observant la sélectivité entre les liaisons carbone-chlore, carbone-brome et carbone-iodure lors de l'utilisation de substrats hétérodihalogénés (Figure 204).

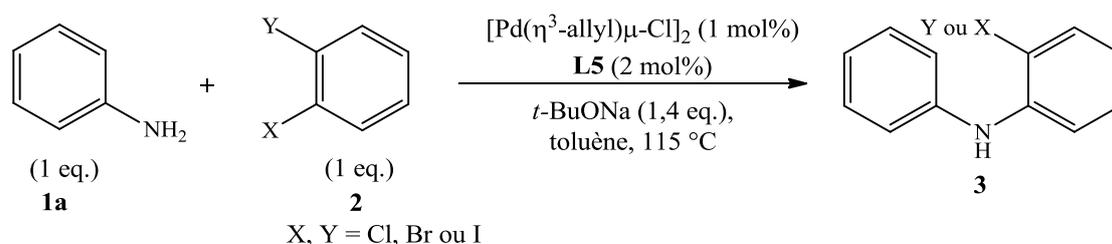
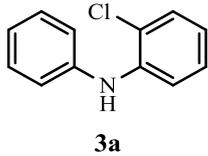
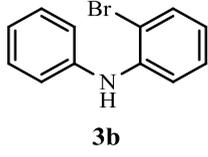


Figure 204 : influence de l'halogène sur la réaction de *N*-arylation

Comme résumé dans le Tableau 26, à partir du 1,2-dichlorobenzène **2a**, la 2-chlorodiphénylamine **3a** est obtenue avec un rendement de 90 % après 16 h de réaction (entrée 1). A partir du 1,2-dibromobenzène **2b**, la 2-bromodiphénylamine **3b** est obtenue avec 96 % de rendement après 2 h de réaction (entrée 2). L'amination du 1-bromo-2-chlorobenzène **2c** avec l'aniline a été effectuée en 2 h (entrée 3). Seule la 2-chlorodiphénylamine **3a** est formée avec un rendement de 99 %. Sans surprise la liaison carbone-brome est plus réactive que la liaison carbone-chlore, de plus la réaction est parfaitement chimiosélective. La *N*-arylation du 2-bromo-1-iodobenzène **2d** a été réalisée en 2 h pour mener à la 2-bromodiphénylamine **3b** avec 99 % de rendement (entrée 4), ici aussi la chimio-sélectivité est excellente pour une liaison carbone-iodure réagissant en priorité.

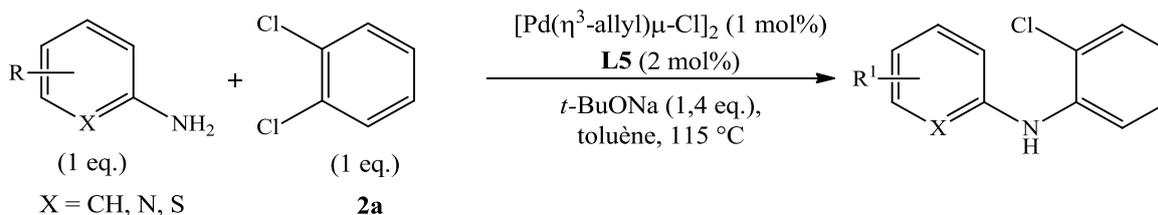
Tableau 26 : influence de l'halogène sur la réaction de *N*-arylation

Entrée	1,2-Dihalogénobenzène	Temps	Produit	Rendement (%)
1	<b>2a</b> X, Y = Cl	16	 <b>3a</b>	90
2	<b>2b</b> X, Y = Br	2	 <b>3b</b>	96
3	<b>2c</b> X = Br, Y = Cl	2	<b>3a</b>	99
4	<b>2d</b> X = I, Y = Br	2	<b>3b</b>	99

Ainsi, les liaisons carbone-iodure et carbone-brome sont activables en 2 h de temps, bien qu'à partir du 2-bromo-1-iodobenzène **2d** il ne se forme que la 2-bromodiphénylamine **3b**, montrant que la première substitution influence clairement la réactivité du substrat halogéné formé. La liaison carbone-chlore est la moins réactive, ainsi le temps de réaction doit être augmenté afin d'obtenir une conversion totale et un rendement satisfaisant.

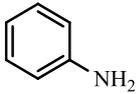
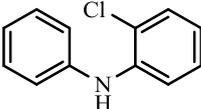
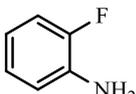
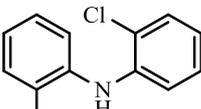
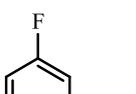
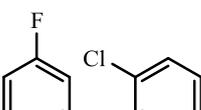
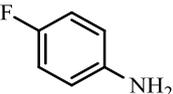
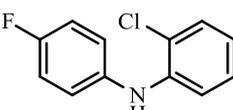
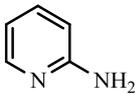
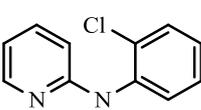
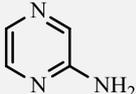
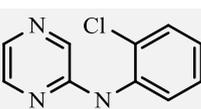
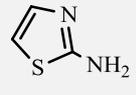
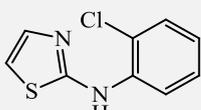
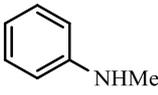
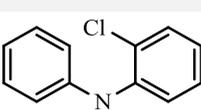
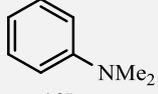
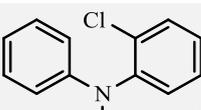
#### VII.1.e. Efficacité du système catalytique sur les anilines fonctionnalisés et autres dérivés aminés d'hétérocycles

Afin d'examiner le champ des performances du système catalytique palladium/triphosphine identifié nous nous sommes intéressés à la réaction de couplage d'anilines fonctionnalisées avec le 1,2-dichlorobenzène (Figure 205).

Figure 205: *N*-arylation du 1,2-dichlorobenzène avec diverses anilines

D'après le Tableau 27, la 2-chlorodiphénylamine est obtenue avec un rendement de 90 % (entrée 1). L'introduction d'un atome de fluor ou d'un groupement fluoré apporte de nombreux effets sur les propriétés des molécules. L'atome de fluor peut avoir des effets sur la stabilité métabolique en diminuant la vitesse de métabolisation d'une molécule dans l'organisme. A cause de sa forte électronégativité, l'atome de fluor modifiera fortement l'acidité d'une molécule. L'hydrophobicité d'une molécule peut être influencée par la présence d'un atome de fluor afin de la rendre plus hydrophile et mieux absorbée par l'organisme. Nous avons donc examiné, la *N*-arylation du 1,2-dichlorobenzène avec diverses fluoroanilines. L'atome de fluor en position *ortho*, *mé*ta et *para* mène aux produits de couplage **3c**, **3d** et **3e** recherchés avec des rendements de 98 à 99 % (entrées 2-4). L'étude s'est aussi portée sur les analogues hétérocycliques des anilines. La 2-aminopyridine **4** mène au composé **5** avec un rendement de 25 % dû à une purification difficile (entrée 5). La 2-aminopyrazine **6** et le 2-amino-1,3-thiazole **8** n'ont pas permis d'obtenir respectivement les composés **7** et **9**, les conversions de ces deux réactions de couplage étant nulles dans nos conditions (entrées 6 et 7). Le système catalytique a été également testé sur des anilines protégées par un groupement méthyl : la *N*-méthylaniline **10a** et la *N,N*-diméthylaniline **10b**. A partir de la *N*-méthylaniline **10a**, le composé **11** est obtenu avec 24 % de rendement (entrée 8). Ce rendement faible s'explique par une conversion incomplète et la formation de sous-produits non identifiés. Sans surprise, à partir de la *N,N*-diméthylaniline **10b**, aucun produit n'est obtenu (entrée 9).

Tableau 27 : N-arylation du 1,2-dichlorobenzène avec diverses anilines

Entrée	Aniline	Temps (heures)	Produit	Rendement (%)
1	 <b>1a</b>	16	 <b>3a</b>	90
2	 <b>1b</b>	17	 <b>3c</b>	98
3	 <b>1c</b>	17	 <b>3d</b>	99
4	 <b>1d</b>	17	 <b>3e</b>	99
5	 <b>4</b>	22	 <b>5</b>	25
6	 <b>6</b>	22	 <b>7</b>	0
7	 <b>8</b>	22	 <b>9</b>	0
8	 <b>10a</b>	17	 <b>11</b>	24
9	 <b>10b</b>	17	 <b>11</b>	0

Il est clair que si les anilines fluorées sont des substrats adéquats, le système trouve un certain nombre de limites avec les autres dérivés anilines étudiés.

#### VII.1.f. Performances du système catalytique sur des 1,2-dichlorobenzènes fonctionnalisés

La réaction de couplage entre les 1,2-dichlorobenzènes fonctionnalisés et l'aniline **1a** a été étudiée afin d'observer l'influence des substituants sur la régiosélectivité de la réaction (Figure 206). Tous les composés sont obtenus sous forme de mélange de deux isomères, que malgré des efforts répétés nous n'avons pas pu séparer par chromatographie sur colonne de silice. Les conversions des réactions sont totales mais la purification par chromatographie sur colonne est difficile.

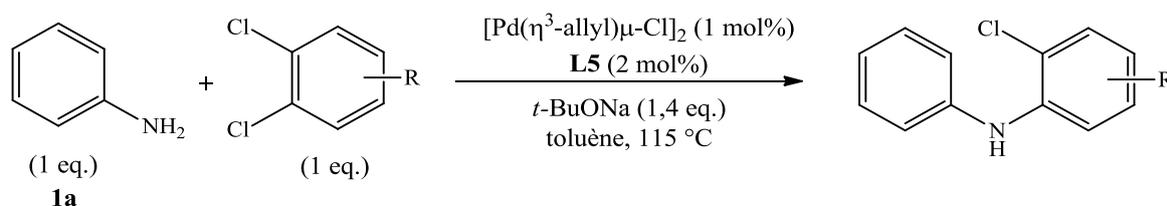


Figure 206 : N-arylation de 1,2-dichlorobenzènes fonctionnalisés avec l'aniline **1a**

Comme rapporté dans le Tableau 28, la réaction de couplage du 4-méthyl-1,2-dichlorobenzène **2e** avec l'aniline **1a** mène aux composés **3f'** et **3f''** avec un rendement global de 68 % dans les proportions 3 pour 1, respectivement (entrée 1). Les produits **3g'** et **3g''** sont obtenus avec un rendement de 66 % (5,8 : 1) à partir du 2-méthyl-1,2-dichlorobenzène **2f** (entrée 2). A partir du 4-méthoxy-1,2-dichlorobenzène **2g**, les composés **3h'** et **3h''** sont obtenus avec un rendement de 59 % (7 : 1) (entrée 3). Le 3-méthoxy-1,2-dichlorobenzène **2h** réagit avec l'aniline **2a** afin de mener aux composés **3i'** et **3i''** avec un rendement de 60 % (3,6 : 1) (entrée 4). L'effet électro-donneur de groupes alkyl et méthoxy, bien que d'origine différente, favorise l'orientation de la substitution sur le chlorure en position *mé*ta plutôt que *para* ou *ortho* entraînant une régiosélectivité significative de 4:1 à 7:1.

Tableau 28 : N-arylation de 1,2-dichlorobenzènes fonctionnalisés avec l'aniline 2a

Entrée	1,2-dichlorobenzène	Durée (h)	Produit	Rendement (%)
1		21	 + 	68 (3 : 1)
2		17	 + 	66 (5,8 : 1)
3		19	 + 	59 (7 : 1)
4		20	 + 	60 (3,6 : 1)

### VII.1.g. Réactions de couplage entre anilines et 1,2-dichlorobenzènes tous deux fonctionnalisés

L'étude du couplage de 1,2-dichlorobenzènes avec des anilines pour lesquels les deux substrats sont fonctionnalisés est d'un grand intérêt car les produits obtenus sont susceptibles de subir une cyclisation intramoléculaire afin de mener à des carbazoles naturels biologiquement actifs comme la glycoborine, la glycozolicine et la glycozoline (Figure 207).

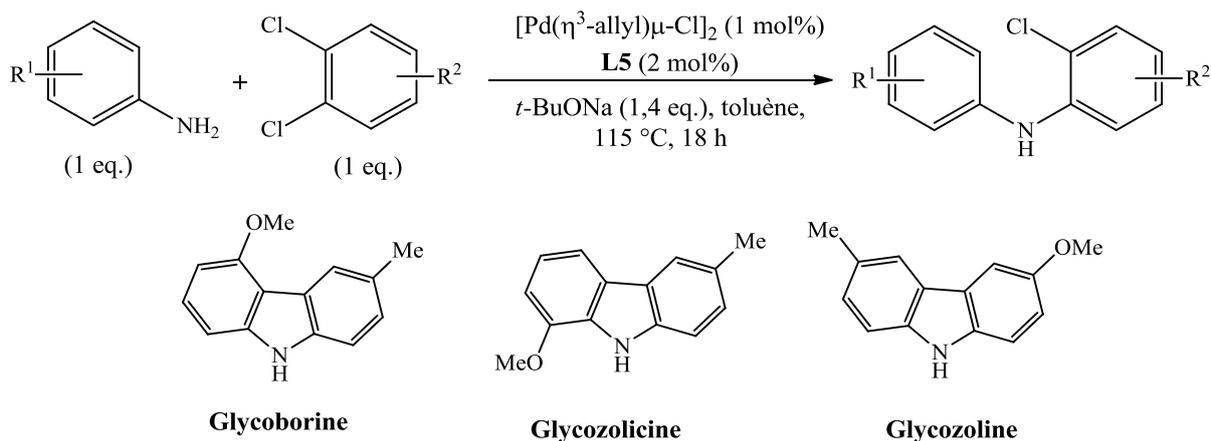
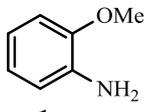
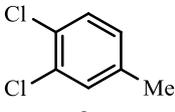
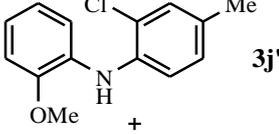
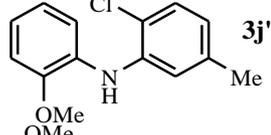
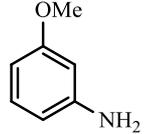
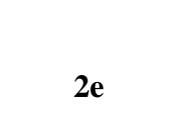
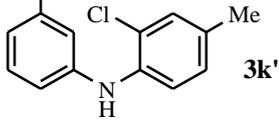
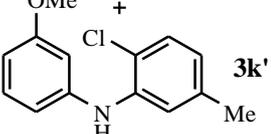
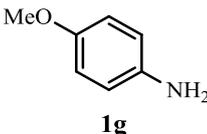
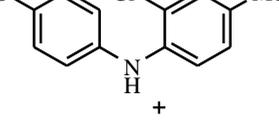
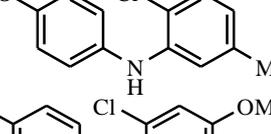
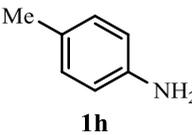
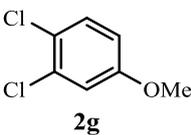
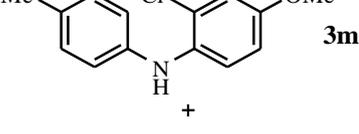
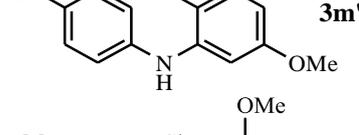
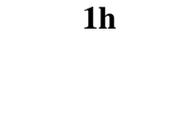
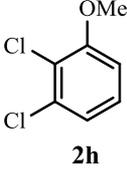
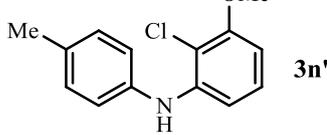
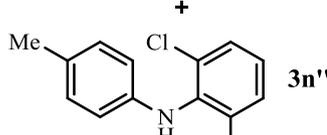


Figure 207 : *N*-arylation de 1,2-dichlorobenzènes fonctionnalisés avec des anilines fonctionnalisées

Pour certaines réactions présentées dans le Tableau 29, la proportion de chaque isomère est difficile à déterminer avec certitude car les composés ne sont pas séparables sur colonne chromatographique de silice et les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton sont complexes. Une analyse RMN-2D devrait être envisagée pour obtenir cette information qui reste non-prioritaire en l'absence de méthode de séparation fiable. Comme rapporté dans le Tableau 29, la réaction de couplage entre la 2-méthoxyaniline **1e** et le 4-méthyl-1,2-dichlorobenzène **2e** mène aux composés **3j'** et **3j''** avec un très bon rendement de 81 % (entrée 1). Les produits **3k'** et **3k''** sont synthétisés à partir de la 3-méthoxyaniline **1f** et du 4-méthyl-1,2-dichlorobenzène **2e** avec 77 % de rendement (entrée 2). La 4-méthoxyaniline **1g** réagit avec le 4-méthyl-1,2-dichlorobenzène **2e** afin de synthétiser les composés **3l'** et **3l''** avec 68 % de rendement (entrée 3). La réaction de couplage entre la 4-méthylaniline **1h** et le 4-méthoxy-1,2-dichlorobenzène **2g** mène aux composés **3m'** et **3m''** avec 72 % de rendement (entrée 4). Les composés **3n'** et **3n''** sont obtenus avec un rendement modérée de 60 % à partir de la 4-méthylaniline **1h** et du 3-méthyl-1,2-dichlorobenzène **2h** (entrée 5).

Tableau 29 : N-arylation de 1,2-dichlorobenzènes fonctionnalisés avec des anilines fonctionnalisées

Entrée	Aniline	1,2-dichlorobenzène	Produit	Rendement (%)
1			 <b>3j'</b>  <b>3j''</b>	81
2			 <b>3k'</b>  <b>3k''</b>	77 (1 : 2,2)
3			 <b>3l'</b>  <b>3l''</b>	68 (1 : 1,9)
4			 <b>3m'</b>  <b>3m''</b>	72
5			 <b>3n'</b>  <b>3n''</b>	60 (13 : 1)

Globalement la tolérance à des fonctions relativement inertes même en présence multiple (chlorure, méthyle et méthoxy combinés) est bonne puisque des conversions au-delà de 60% sont obtenues, cependant selon les cas la régiosélectivité est modérée à très élevée

(régioisomères identifiés en proportions de de 1:2 à 1:13). Ces résultats confirment aussi la prédominance de l'orientation favorisée pour une substitution sur le chlorure en position *mé*ta d'un groupement donneur (Me ou OMe) plutôt que *para* ou *ortho* (régioisomères **3k''**, **3l''** et **3n''** majoritaires).

### VII.1.h. Réactions de couplage avec des 1,2-dibromo(hétéro)arènes

Nous nous sommes intéressés à la réaction de *N*-arylation de 1,2-dibromo(hétéro)arènes comme substrats hétéroaromatiques dibromés plus particuliers incorporant des atomes d'oxygène ou de soufre avec l'aniline **1a** (Figure 208).

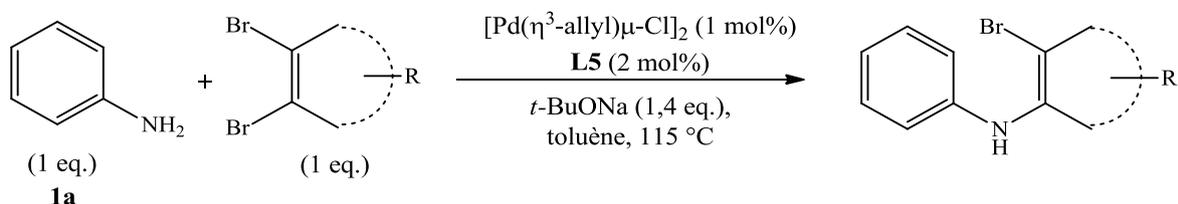


Figure 208 : *N*-arylation d'un 1,2-dibromobenzène avec l'aniline **1a**

Comme résumé dans le Tableau 30, la synthèse du composé **13**, à partir de l'aniline **1a** et du 5,6-dibromobenzo[d][1,3]dioxole **12** pose quelques problèmes (entrées 1-3). Quand le temps de réaction est de 2 h, la conversion est de 65 % et on isole le composé **13** recherché avec un rendement de 47 %. Malheureusement 10 % du composé déhalogéné **14** est aussi obtenu. En augmentant le temps de réaction à 20 heures, la conversion de **12** est de 75 %, ainsi le rendement du composé **13** augmente à 52 % mais la proportion du composé déhalogéné **14** aussi jusqu'à 20 % (entrée 2). Afin que la conversion soit totale, le temps de réaction doit s'élever à 22 heures (entrée 3). Cependant, le rendement du composé **13** est alors de seulement 50 % pour un rendement en composé déhalogéné **14** de 23 %. La réaction de couplage entre l'aniline **1a** et un hétérocycle à cinq chaînons, le 2,3-dibromothiophène **15** n'a pas permis d'obtenir les composés **16a** ou **16b** attendus (entrée 4).

Tableau 30 : N-arylation de 1,2-dibromobenzène avec l'aniline 2a

Entrée	1,2-dibromobenzène	Durée (h)	Conversion (%)	Produit/rendement (%)
1		2	65	<b>13</b> (47 %) + <b>14</b> (10 %)
2	<b>12</b>	20	75	<b>13</b> (52 %) + <b>14</b> (20 %)
3	<b>12</b>	22	100	<b>13</b> (50 %) + <b>14</b> (23 %)
4		15	0	<b>16a</b> + <b>16b</b>

## VII.2. Synthèse de carbazoles : résultats et discussion

Les 2-halogéno-diarylamines fonctionnalisés qui ont été synthétisés sont des substrats intéressants qui devraient potentiellement permettre la synthèse des carbazoles correspondants par réaction de cyclisation intramoléculaire mettant en jeu l'halogénure disponible. Deux points de départ ont été envisagés : dans la première situation le carbazole serait synthétisé à partir du 2-halogéno-diarylamine produit, dans le deuxième cas le carbazole serait préparé par une méthode en « un seul pot » à partir de l'aniline et du 1,2-dihalogénobenzène.

### VII.2.a. Synthèse à partir d'une 2-halogéno-diarylamine

Afin de déterminer un ligand approprié pour la synthèse du carbazole **17**, dans des conditions de synthèse cascade, différents paramètres ont été conservés par rapport au système catalytique optimisé pour la préparation des 2-halogéno-diarylamines. Ces paramètres sont la source de palladium  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2]$  (1 mol%), la base *t*-BuONa (1,4 eq.), le toluène et la température (Figure 209).

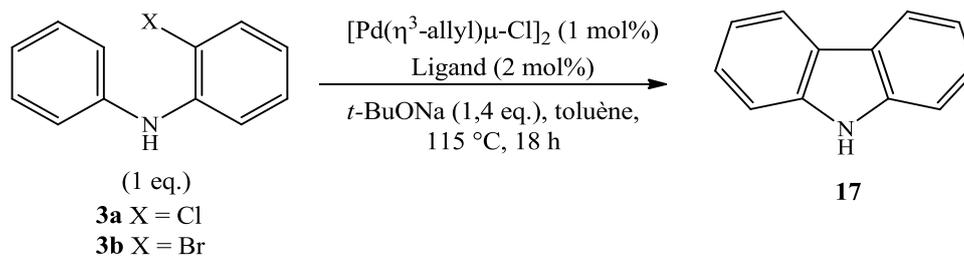


Figure 209 : screening catalytique des ligands pour la synthèse du carbazole 17

La réaction de cyclisation intramoléculaire a été tentée soit à partir de la 2-chlorodiphénylamine **3a**, soit à partir de la 2-bromodiphénylamine **3b**. Les ligands testés sont représentés sur la Figure 200. A partir de la 2-chlorodiphénylamine **3a** en présence des ligands **L1** et **L4**, aucune réaction n'a lieu (entrée 1 et 4). Dans ces conditions en présence du ligand **L2**, le composé déhalogéné diphénylamine commence à se former (entrée 2). A partir de la 2-bromodiphénylamine **3b** en présence des ligands **L3**, **L6**, **L7** et **L8**, aucune réaction ne se produit (entrées 3, 6-8). Les tentatives de réaction de cyclisation intramoléculaire de la 2-bromodiphénylamine **3b** en présence des ligands **L5** et **L9** mène malheureusement aussi à la formation de diphénylamine par déhalogénéation (entrées 5 et 9).

Tableau 31 : criblage catalytique des ligands pour la synthèse du carbazole 17

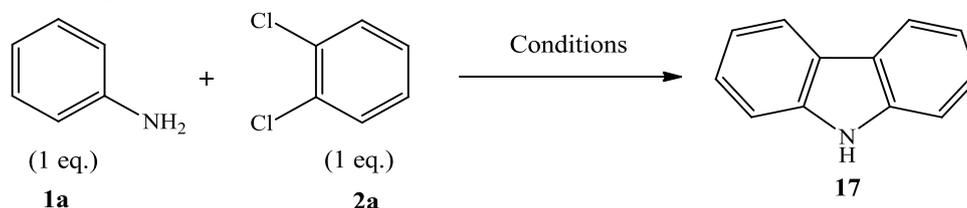
Entrée	X	Ligand	Durée (h)	Résultat
1	Cl	<b>L1</b>	17	aucune réaction
2	Cl	<b>L2</b>	17	début de déhalogénéation
3	Br	<b>L3</b>	17	aucune réaction
4	Cl	<b>L4</b>	22	début de déhalogénéation
5	Br	<b>L5</b>	16	début de déhalogénéation
6	Br	<b>L6</b>	21	aucune réaction
7	Br	<b>L7</b>	21	aucune réaction
8	Br	<b>L8</b>	17	aucune réaction
9	Br	<b>L9</b>	17	début de déhalogénéation

### VII.2.b. Synthèse « un seul pot » à partir de l'aniline et du 1,2-dichlorobenzène

Suite aux résultats précédemment décrits, la stratégie de synthèse a été réévaluée. En utilisant directement l'aniline **1a** et le 1,2-dichlorobenzène **2a**, des systèmes catalytiques ont été testés afin de synthétiser le carbazole **17** en une seule étape.

Comme rapporté dans le Tableau 32, en utilisant le même système catalytique que pour la synthèse de la 2-chlorodiarylamine **3a** avec trois équivalents de *t*-BuONa, la réaction mène seulement à la formation de la 2-chlorodiphénylamine (entrée 1). D'après la littérature, des additifs comme le diacétate de cuivre Cu(OAc)<sub>2</sub>,<sup>56,60</sup> et le bromure de tétra-*n*-butyl ammonium TBAB,<sup>89</sup> sont utilisés afin de permettre la formation des liaisons carbone-carbone par activation ou fonctionnalisation C–H directe. Ainsi, un ajout de chlorure de tétra-*n*-butylammonium TBACl (1,5 eq.) a été effectué (entrée 2). La 2-chlorodiphénylamine (38 %) et la diphénylamine (3 %) sont formées. Avec un ajout d'iodure de cuivre(I) (2 mol%), la 2-chlorodiphénylamine est obtenue seule sans formation d'autre produit (entrée 3). Aucune de ces conditions ne montre malheureusement un début de cyclisation de la chlorodiarylamine.

Tableau 32 : criblage des conditions opératoires en vue de synthétiser le carbazole **17**.



Entrée	Conditions opératoires	Résultats
1	[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)] <sub>2</sub> (1 mol%), <b>L5</b> (2 mol%), <i>t</i> -BuONa (3 eq.), toluène, 115 °C, 20 h	2-chlorodiarylamine <b>3a</b> (100%)
2	[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)] <sub>2</sub> (1 mol%), <b>L5</b> (2 mol%), <i>t</i> -BuONa (3 eq.), TBACl (1,5 eq.), toluène, 115 °C, 20 h	2-chlorodiarylamine <b>3a</b> (38%), diphénylamine (4 %)
3	[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)] <sub>2</sub> (1 mol%), <b>L5</b> (2 mol%), <i>t</i> -BuONa (3 eq.), CuI (2 mol%), toluène, 115 °C, 20 h	2-chlorodiarylamine <b>3a</b> (100%)

### VII.2.c. Synthèse à partir de l'aniline et du 1,2-dibromobenzène

Les tentatives de synthèse du carbazole **17** réalisées à partir de l'aniline **1a** et du 1,2-dichlorobenzène **2a** n'ont pas donné de résultats satisfaisants. Ainsi, la possibilité de synthèse a été examinée à partir de l'aniline **1a** et du 1,2-dibromobenzène **2b** (Figure 210). La préparation du carbazole serait effectuée en deux étapes distincts mais en « un seul pot ». La première étape consisterait à former la liaison C–N avec le système catalytique mis au point pour la synthèse de la 2-bromodiphénylamine **3b**. La deuxième étape consisterait à former la

<sup>89</sup> a) Roger, J ; Mom, S ; Beaupérin, M ; Royer, S ; Meunier, P ; Ivanov, V. V.; Doucet, H ; Hierso, J.-C. *ChemCatChem* **2010**, 2, 296-305. b) Roy, D ; Mom, S ; Beaupérin, M ; Doucet, H ; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6650-6654. c) Roy, D ; Mom, S ; Lucas, D ; Cattey, H ; Hierso, J.-C. ; Doucet, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6453-6461.

liaison C–C par cyclisation intramoléculaire à l'aide d'un autre système catalytique puisque nous avons constaté l'échec de ces conditions en réaction cascade. Lors de la deuxième étape, le mélange réactionnel est à température ambiante sous argon. Le second système catalytique, préalablement préparé, est additionné à l'aide d'une canule au milieu réactionnel et la solution obtenue est portée à reflux à 115 ou 130 °C.

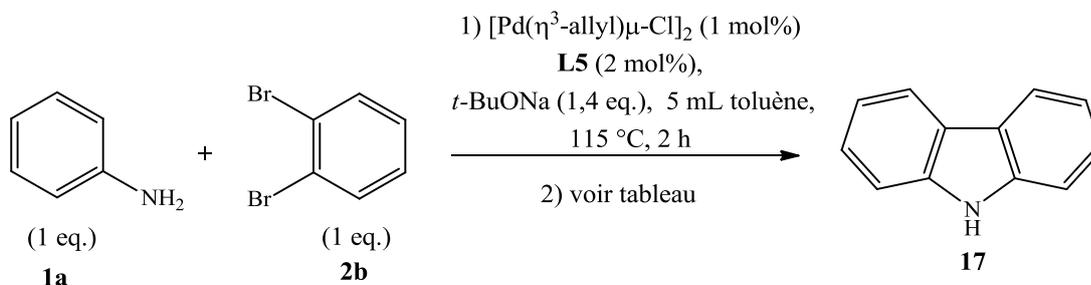


Figure 210 : stratégie de synthèse du carbazole **17** à partir du 1,2-dibromobenzène **2b**

Comme rapporté dans le Tableau 33, le même système catalytique que pour la première étape ne permet pas d'obtenir le carbazole **17** mais seulement la 2-bromodiphénylamine **3b** (entrée 1). La cyclisation intramoléculaire tentée en présence d'iodure de cuivre(I) CuI ne permet pas d'obtenir le carbazole **17** (entrée 2). Il se forme la 2-bromodiphénylamine **3b** (57 %) et la diphénylamine (31 %). La cyclisation intramoléculaire a été effectuée à l'aide de source de palladium différentes comme Pd(OAc)<sub>2</sub> et Pd(dba)<sub>2</sub>, seul la 2-bromodiphénylamine a été synthétisée (entrées 3 et 4). Après avoir effectué la formation de la liaison carbone-azote, la réaction de cyclisation intramoléculaire a été réalisée en présence de Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%), de *t*-BuONa (1,4 eq.) dans le NMP à 130 °C pendant 2 h. Ces conditions opératoires mènent aux 2-bromodiphénylamine (68 %) et diphénylamine (24 %).

Tableau 33: systèmes catalytiques testés en vue d'effectuer la cyclisation intramoléculaire

Entrée	Conditions opératoires (2)	Résultats
1	[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)] <sub>2</sub> (1 mol%), <i>t</i> -BuONa (1,4 eq.), toluène (5 mL), 115 °C, 19 h	2-bromodiphénylamine <b>3b</b>
2	[Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)] <sub>2</sub> (1 mol%), <b>L5</b> (2 mol%), <i>t</i> -BuONa (1,4 eq.), CuI (2 mol%), toluène (5 mL), 115 °C, 16 h	2-bromodiphénylamine <b>3b</b> (57 %) diphénylamine (31 %)
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%), <b>L5</b> (1 mol%), <i>t</i> -BuONa (1,4 eq.), toluène (5 mL), 115 °C, 2 h	2-bromodiphénylamine <b>3b</b>
4	Pd(dba) <sub>2</sub> (1 mol%), <b>L5</b> (1 mol%), <i>t</i> -BuONa (1,4 eq.), toluène, 115 °C, 2 h	2-bromodiphénylamine <b>3b</b>
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> (1 mol%), <i>t</i> -BuONa (1,4 eq.), NMP (5 mL), 130 °C, 2 h	2-bromodiphénylamine <b>3b</b> (68%) diphénylamine (24 %)

### VII.2.d. Conclusions et perspectives

La préparation des carbazoles à partir d'anilines et de 1,2-dihalogénobenzène demeure peu développée dans la bibliographie. Un système combinant le palladium et un ligand triphosphine ferrocénique stable à l'air et facile à manipuler, a été mis au point pour la synthèse très sélective et performante de diarylamines monohalogénées en position *ortho*. En utilisant 2 mol% de catalyseur au départ de substrats 1,2-dichlorobenzène et 1,2-dibromobenzène fonctionnalisés le couplage C–N est effectué pour la première fois par une polyphosphine ferrocénique. Les liaisons carbone-iode et carbone-brome possèdent des réactivités proches et sont plus réactives que la liaison carbone-chlore. Aucun sous-produit issu de réactions d'homocouplage n'est observé. Des rendements excellents ont été obtenus pour les anilines portant un atome de fluor en *ortho*, *mé*ta ou *para*.

Ce système catalytique possède également des limites. A partir de la 2-aminopyridine, un faible rendement est obtenu. Les réactions de couplage avec les 2-aminodihétéroarènes ne sont pas réalisables. De plus, il semble difficile de coupler des dérivés du 1,2-dibromobenzène sans former les produits issus d'une réaction de déhalogénéation. En effectuant les réactions de couplage à partir de substrats 1,2-dichlorobenzène fonctionnalisés par des groupements méthyle ou méthoxy, le système catalytique ne permet pas d'être strictement régiosélectif. Il y a toujours formation des deux isomères.

Pour l'heure nous n'avons pas trouvé les conditions qui permettraient la cyclisation en carbazole des composés biaryle monohalogénés formés. De multiples tentatives ont été effectuées sans succès. L'ajout d'additifs comme l'acide pivalique en tant que promoteur de l'activation C–H pourrait être testé,<sup>59</sup> ainsi que l'utilisation de l'activation par micro-ondes ou

au moins l'utilisation de conditions de températures dépassant les 115 °C, en utilisant par exemple comme solvant de l'*o*-xylène au lieu du toluène.

Des réactions-domino à partir des 2-halogéno-diarylamines sont aussi envisageables, comme effectuer une réaction de Heck-Sonogashira (Figure 211). Au sein du laboratoire, le ligand triphosphine ferrocénique **L5** a montré d'excellentes performances pour des réactions d'arylation d'alcynes de Sonogashira.<sup>90</sup> Avec l'introduction de la fonction alcyne réactive dans cette position, on peut imaginer à la suite une cyclisation conduite par la conjugaison des produits terminaux.<sup>91</sup>

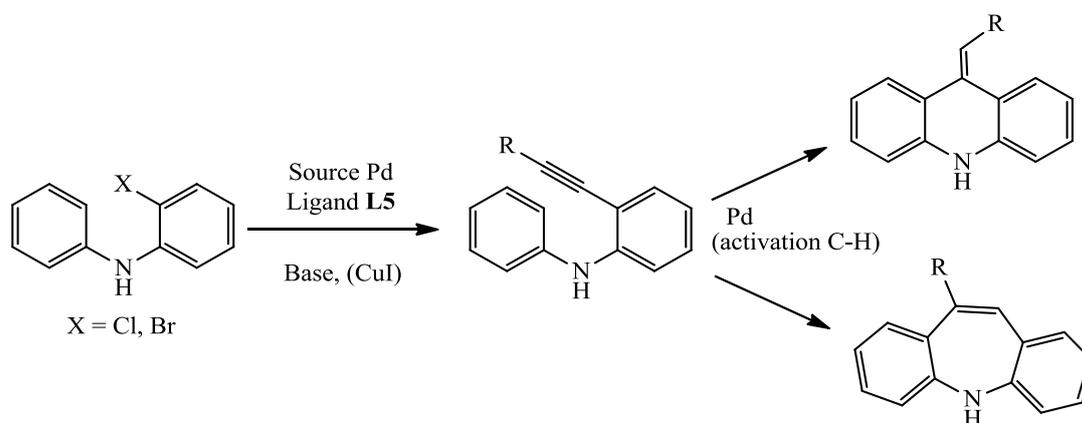


Figure 211 : arylation d'alcynes de Sonogashira sur une 2-halogéno-diarylamine vers la cyclisation

## VIII. Synthèse de triarylamines

Le laboratoire du professeur Paul J. Low à l'Université de Durham (Royaume-Uni) possède une expertise des propriétés de transporteurs de lacunes électroniques des verres moléculaires formés par les triarylamines. L'efficacité du ligand triphosphine ferrocénique **L5** dans le couplage d'arylation d'amine sélectif C–N nous a conduits à collaborer sur le thème de la synthèse de triarylamines, qu'ils synthétisent habituellement avec des résultats souvent mitigés à partir de la diphosphine ferrocénique DPPF. Les travaux présentés ici ont été effectués sous la direction du Pr. Paul J. Low à l'Université de Durham sur la période juin-juillet 2011.

<sup>90</sup> Hierso, J.-C. ; Fihri, A. ; Amardeil, R. ; Meunier, P. *et al. Org. Lett.* **2004**, *6*, 3473-3476.

<sup>91</sup> a) Platon, M. ; Amardeil, R. ; Djakovitch, L. ; Hierso, J.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3929-3968. b) Shi, Z. ; Zhang, C. ; Li, S. ; Pan, D. ; Ding, S. ; Cui, Y. ; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4572-4576.

## VIII.1. Repères bibliographiques

Le motif triarylamine est une structure présente dans de nombreux squelettes de matériaux organiques comme les dendrimères et les polymères.<sup>92</sup> Les triarylamines possèdent des propriétés électroniques intéressantes pour le transport d'électrons.<sup>93</sup> Etant des conducteurs électroniques efficaces, elles sont utilisées comme matériaux pour les appareils électroluminescents et les diodes électroluminescentes (Figure 212).<sup>94</sup> Les triarylamines sont appliquées dans le domaine des chromophores optiques,<sup>95</sup> dans les photorécepteurs de type Xerox<sup>96</sup> et dans les matériaux holographiques.<sup>97</sup> Le développement des triarylamines a aussi été effectué dans le domaine des transistors<sup>98</sup> et des cellules photovoltaïques.<sup>99</sup>

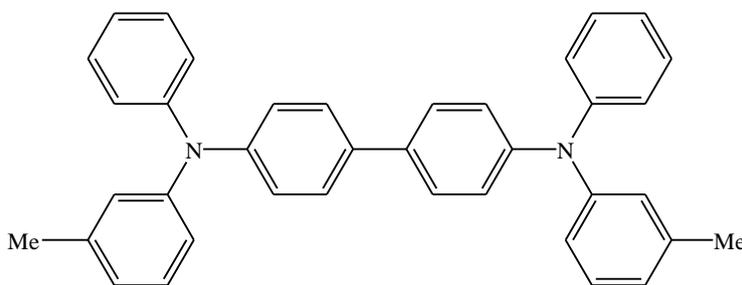


Figure 212 : 4,4'-bis-(N-m-tolyl-N-phénylamino)biphényle TPD

<sup>92</sup> a) Thelakkat, M. *Macromol. Mater. Eng.* **2002**, 287, 442-461. b) Louie, J. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11695-11696. c) Goodson, F. E. ; Hartwig, J. F. *Macromolecules* **1998**, 31, 1700-1703. d) Goodson, F. E. ; Hauck, S. I. Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7527-7539.

<sup>93</sup> a) Low, J. P. ; Paterson, M. A. J. ; Puschmann, H. ; Goeta, A. E. ; Howard, J. A. K. ; Lambert, C. ; Cherryman, J. C. ; Tackley, D. R. ; Leeming, S. ; Brown, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 83-91. b) Littleford, R. E. ; Paterson, M. A. J. ; Low, P. J. ; Tackley, D. R. ; Jayes, L. ; Dent, G. ; Cherryman, J. C. ; Brown, B. ; Smith, W. E. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, 6, 3257-3263. c) Low, P. J. ; Paterson, M. A. J. Goeta, A. E. ; Yufit, D. S. ; Howard, J. A. K. ; Cherryman, J. C. ; Tackley, D. R. ; Brown, B. *J. Mater. Chem.* **2004**, 14, 2516-2523. d) Low, P. J. ; Paterson, M. A. J. ; Yufit, D. S. ; Howard, J. A. K. ; Cherryman, J. C. ; Tackley, D. R. ; Brook, R. ; Brown, B. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 2304-2315. e) Chang, J.-C. ; Ma, C.-J. ; Lee, G.-H. ; Peng, S.-M. ; Yeh, C.-Y. *Dalton Trans.* **2005**, 1504-1508. f) Kearns, J. T. ; Roberts, M. E. *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 2392-2394.

<sup>94</sup> a) Thelakkat, M. ; Hagen, J. ; Haarer, D. ; Schmidt, H.-W. *Synth. Met.* **1999**, 102, 1125-1128. b) Shirota, Y. *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 1-25. c) Shirota, Y. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 75-93.

<sup>95</sup> Thayumanavan, S. ; Mendez, J. ; Marder, S. R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4289-4297.

<sup>96</sup> Stolka, M. ; Yanus, J. F. ; Pai, D. M. *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 4707-4714.

<sup>97</sup> Schloter, S. ; Schreiber, A. ; Grasmuck, M. ; Leopold, A. ; Kol'chenko, M. ; Pan, J. ; Hohle, C. ; Strohrriegl, P. ; Zilker, S. J. ; Haarer, D. *Appl. Phys. B* **1999**, 68, 899-906.

<sup>98</sup> a) Song, Y. ; Di. C. Yang, X. ; Li, S. ; Xu, W. ; Liu, Y. ; Yang, L. ; Shuai, Z. ; Zhang, D. ; Zhu, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15940-1594. b) Horie, M. ; Morrison, J. J. ; Majewski, L. A. ; Song, A. ; Saunders, B. R. ; Turer, M. L. *J. Mater. Chem.* **2008**, 18, 5230-5236.

<sup>99</sup> a) Roncalli, J. ; Leriche, P. ; Cravino, A. *Adv. Mater.* **2007**, 19, 2045-2060. b) Mishra, A. ; Fischer, M. K. R. ; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2474-2499. c) Ning, Z. ; Tian, H. *Chem. Commun.* **2009**, 5483-5495. d) Chudomel, J. M. ; Yang, B. ; Barnes, M. D. Achermann, M. ; Mague, J. T. Lahti, P. M. *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 8361-8368.

Quelques systèmes catalytiques ont été développés afin de synthétiser des triarylamines dissymétriques. S. R. Marder et coll. ont mis au point une méthodologie « en un seul pot » à partir de substrats de type aniline et de bromobenzène, sur la base de l'analyse que la diarylation et la triarylation sont fortement différenciées cinétiquement (Figure 213).<sup>100</sup> Par l'utilisation d'un système Pd(0)/1,5DPPF à 2 mol%, des triarylamines dissymétriques sont obtenues avec des rendements mitigés à excellents (22 à 90 %). Lors de la deuxième étape d'arylation, si le bromure d'aryle possède en position *para* un groupement fluorure (85 %, 40 h), nitrile (87 %, 60 h) ou *p*-méthoxy (22 %, 60 h) le temps de réaction devient très élevé malgré l'ajout d'une quantité doublée de catalyseur de 40 à 70 h. Le positionnement en *mé*ta de ces groupements (ou *m,m*-F<sub>2</sub>) permet des couplages en moins de 20 h avec de forts rendements (>60 %). Ce système catalytique a été appliqué afin de synthétiser des triarylamines comme chromophores optiques.<sup>101</sup>

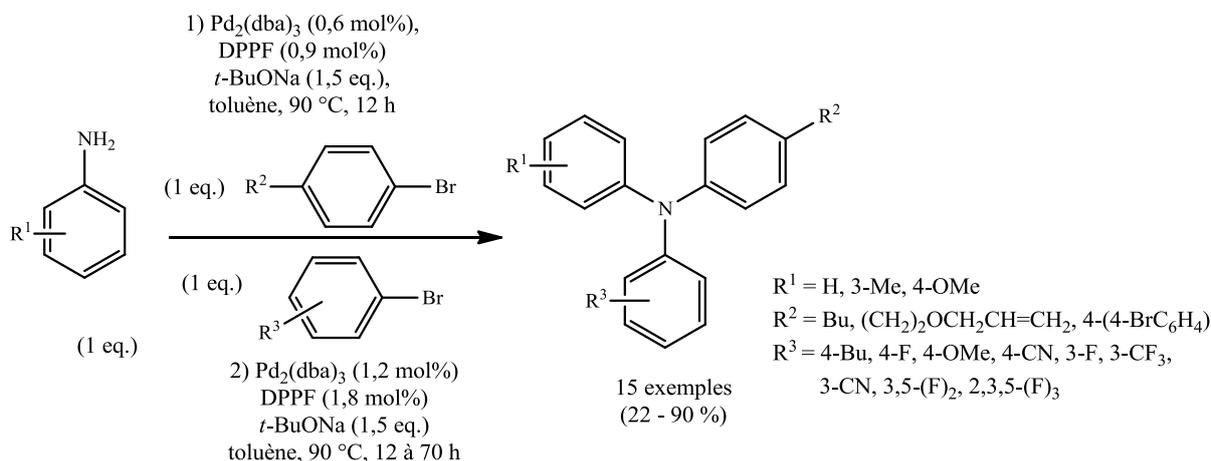


Figure 213 : synthèse de triarylamines par un système Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/DPPF

T. Yamamoto et coll. ont mis au point un système catalytique permettant la préparation de triarylamines à partir de substrats de type halogénobenzènes et de diarylamines (Figure 214).<sup>102</sup> Le système catalytique a uniquement été appliqué avec la 3-méthyl-diarylamine. Cette méthodologie utilise une monophosphine encombrée et riche en électrons P(*t*-Bu)<sub>3</sub>. Il est possible d'effectuer une double *N*-arylation sur le 4,4'-dibromobiphényle.

<sup>100</sup> Thayumanavan, S. ; Barlow, S. ; Marder, S. R. *Chem. Mater.* **1997**, 9, 3231-3235.

<sup>101</sup> Thayumanavan, S. ; Mendez, J. ; Marder, S. R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4289-4297.

<sup>102</sup> Yamamoto, Y. ; Nishiyama, M. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2367-2370.

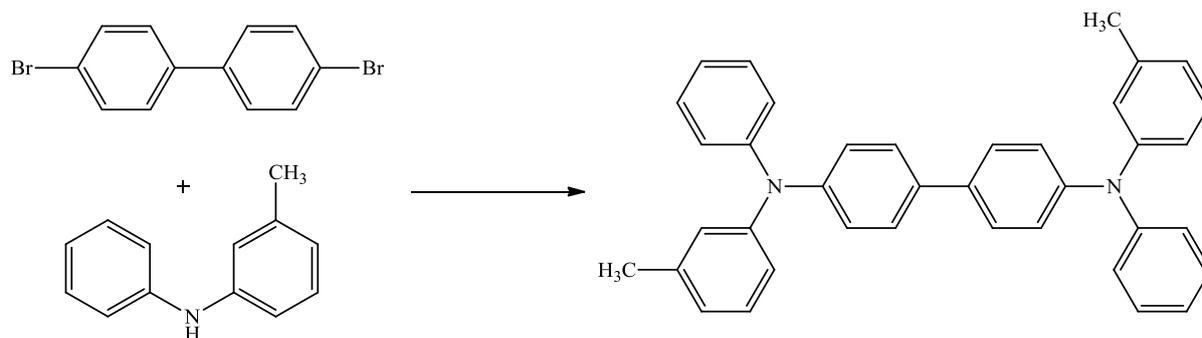
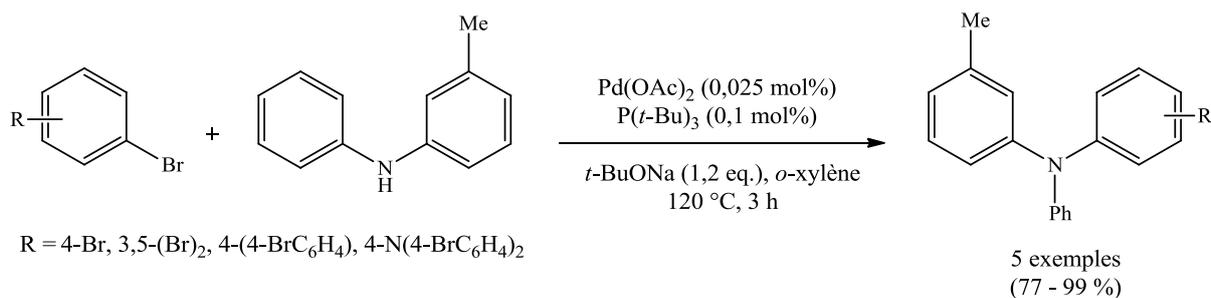


Figure 214 : préparation de triarylamines à l'aide de P(*t*-Bu)<sub>3</sub>

Ce système Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(*t*-Bu)<sub>3</sub> est aussi efficace pour des substrats de type chlorobenzène mais avec des temps de réaction plus élevés (5 à 25 h) et des charges catalytiques plus importantes (1 à 5 mol%) (Figure 215).<sup>103</sup>

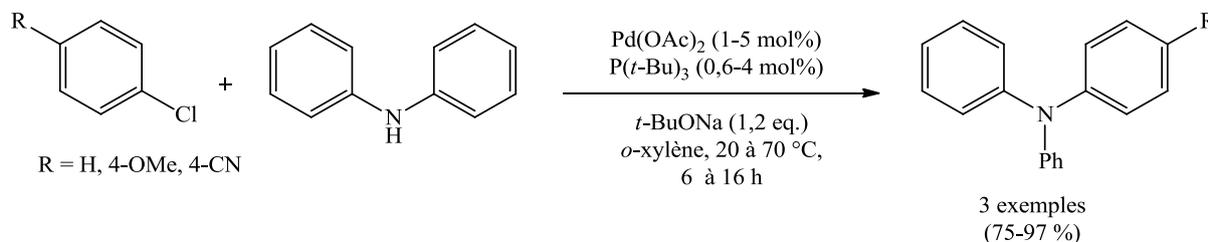


Figure 215 : préparation de triarylamines à partir de substrats chlorobenzène à l'aide de P(*t*-Bu)<sub>3</sub>

S. L. Buchwald et M. C. Harris ont synthétisé « en un seul pot » des triarylamines dissymétriques à partir d'anilines, et de substrats bromobenzène et chlorobenzène associés (Figure 216).<sup>104</sup> Par rapport à la méthode de Marder,<sup>100,101</sup> tous les composés sont mis simultanément en réaction mais ici la différence de cinétique se base sur la stabilité supérieure de la liaison C–Cl par rapport à la liaison C–Br. L'aniline se couple en premier avec le

<sup>103</sup> Hartwig, J. F. ; Kawatsura, M. ; Hauck, S. I. ; Shaughnessy, K. H. ; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575-5580.

<sup>104</sup> Harris, M. C. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5327-5333.

bromure d'aryle menant à la diarylamine. Ensuite, il s'effectue une réaction de couplage entre la diarylamine et le chlorobenzène. Les triarylamines ont été synthétisées avec des rendements satisfaisants à excellents (74 à 95 %). Les groupements portés par les différents réactifs sont tous électro-donneurs par effet inductif ou effet mésomère. Aucun substrat déficient en électrons n'a été étudié. Des bromures ou des chlorures d'hétéroaryle (3-bromofurane, 3-bromothiophène, 2-chloropyridine) peuvent aussi être couplés avec des rendements très satisfaisants (89 à 94 %).

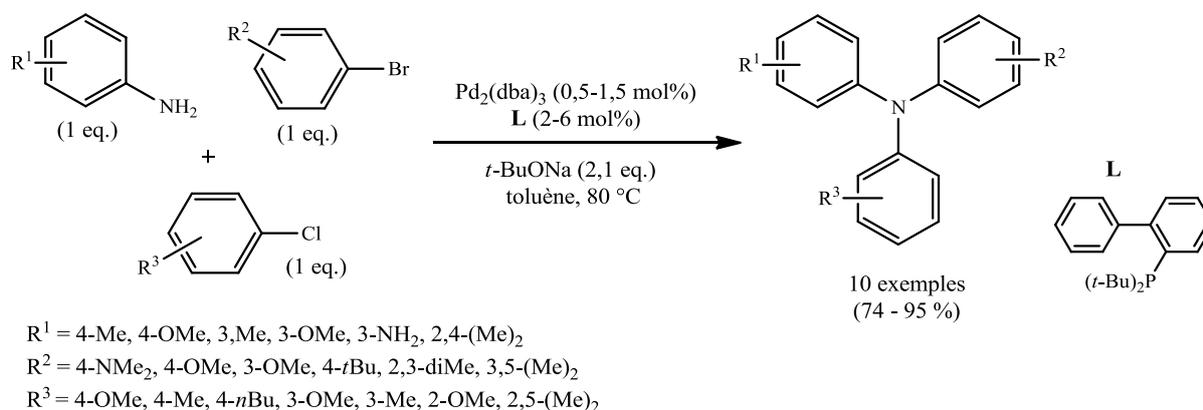


Figure 216 : préparation de triarylamines à l'aide d'une monophosphine biphényle

L'utilisation de ligand carbène *N*-hétérocyclique permet de synthétiser des triarylamines.<sup>105</sup> Yang et coll. ont mis au point un système catalytique pour le couplage entre une diarylamine et un halogénobenzène (Figure 217). Des rendements satisfaisants pour des triarylamines symétriques et dissymétriques ont été rapportés à partir de bromures et chlorures d'aryle (71 à 99 %). Le système catalytique a aussi été testé sur la réaction de couplage d'anilines et de substrats halogénobenzène (2,4 équivalents) afin d'obtenir des triarylamines disubstituées par le même groupe aryle. Les rendements obtenus sont satisfaisants (68 à 95 %). L'arylation par des substrats fonctionnalisés avec des groupements électro-attracteurs n'a pas été rapportée dans ce travail.

<sup>105</sup> Chen, C. ; Li, Y.-F. ; Yang, L.-M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 269, 158-162.

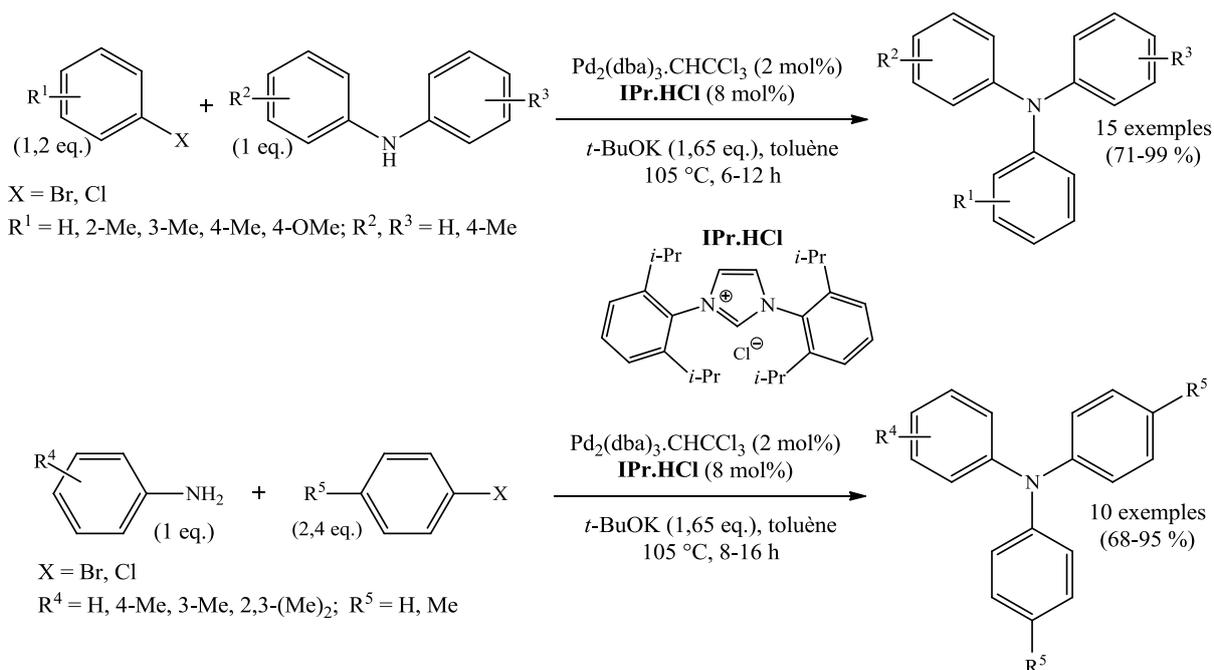


Figure 217 : synthèse de triarylamines à l'aide d'un ligand carbène *N*-hétérocyclique

En résumé, quelques monophosphines encombrées et riches en électrons sont les ligands les plus efficaces afin de synthétiser les triarylamines en présence de palladium. Ceci s'opère soit à partir de diarylamines, soit à partir d'anilines (amine primaire) en une étape (diarylation symétriques), ou en cascade (diarylation dissymétriques) opérées « one-pot » par réaction successive.<sup>102,103,104</sup> L'utilisation du ligand DPPF ne permet pas d'obtenir des résultats aussi efficaces.<sup>100,101</sup> Une méthodologie a été mise au point avec un catalyseur palladium/ligand carbène *N*-hétérocyclique.<sup>105</sup> Les sources de palladium utilisées sont les complexes Pd<sup>II</sup>(OAc)<sub>2</sub> et Pd<sup>0</sup><sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en présence de *t*-BuONa ou *t*-BuOK comme base. La réaction de couplage est effectuée soit dans le toluène, soit dans l'*o*-xylène. Nous pouvons constater que le cas des groupements électro-attracteurs sur les substrats n'a pas été rapporté, indiquant possiblement une limitation des systèmes.

## VIII.2. Objectifs de synthèse

L'objectif de notre étude a été de synthétiser le composé **23** à partir des synthons **18** et **21**, eux même à élaborer à l'aide de systèmes catalytiques palladium/ligand polyphosphine ferrocéniques (Figure 218). Les composés **18** et **21** sont vraisemblablement synthétisables à

l'aide du système catalytique  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\mu\text{-Cl}]_2/\text{L5}$  mis au point précédemment. Les composés **19**, **20**, **22** et **23** devraient pouvoir être synthétisés à l'aide d'un système palladium/ligand polyphosphine ferrocénique qui reste à déterminer, idéalement le même que précédemment.

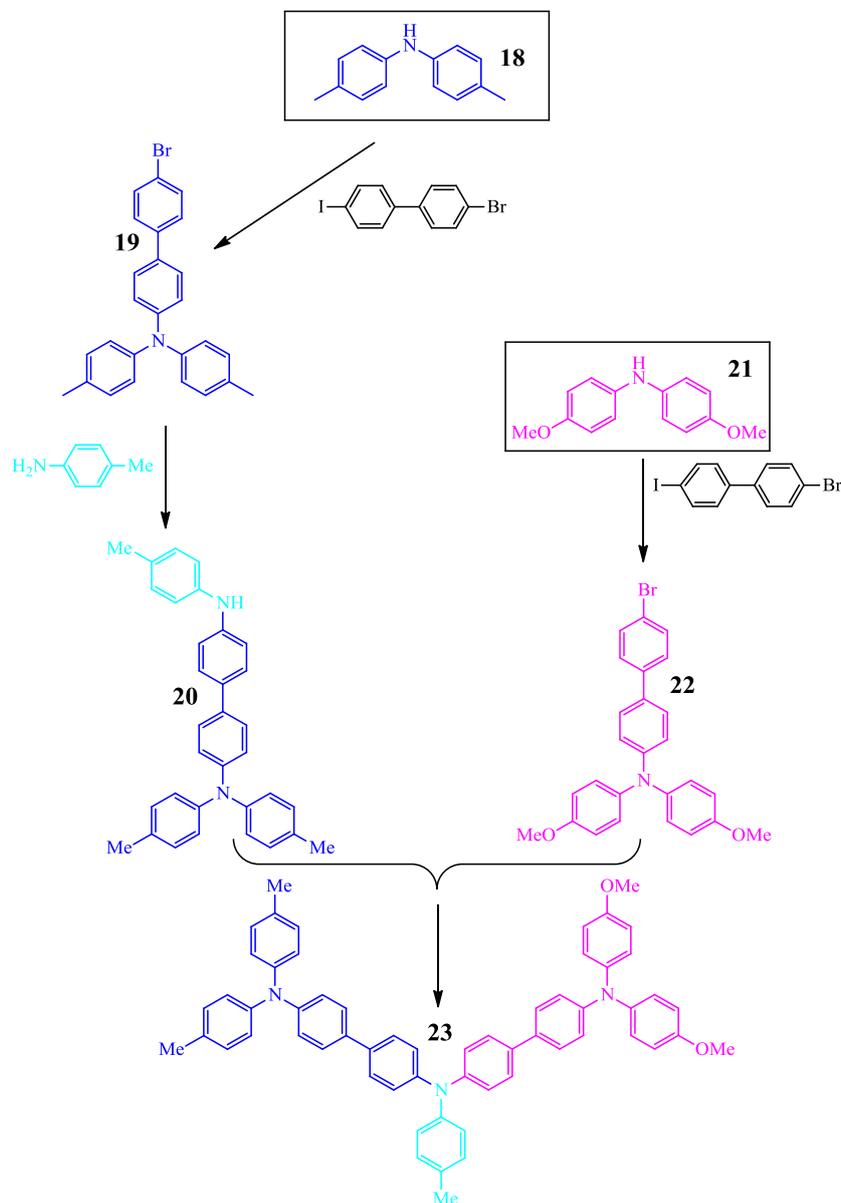
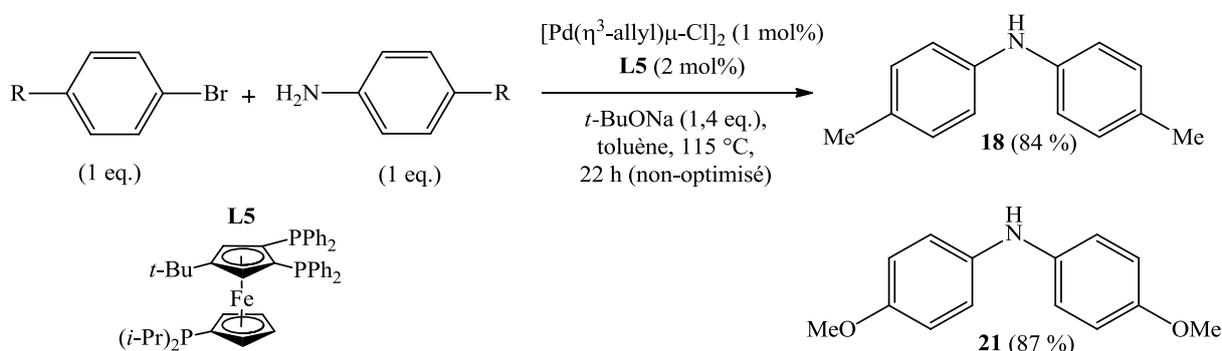


Figure 218 : voies de synthèse d'une poly-triarylamine **23**

VIII.3. Synthèse sélective préliminaire des diarylamines **18** et **21**

Les diarylamines sont préparés par l'emploi du système catalytique mis au point pour les réactions de couplage entre les anilines et les substrats 1,2-dihalogénobenzène (Figure 219). Le bis(4-méthylphényl)amine **18** a été synthétisé par couplage entre le 4-bromotoluène et la 4-méthylaniline avec un rendement isolé de 84 % (333 mg). Le bis(4-méthoxyphényl)amine **21** a été préparé à partir de la réaction de couplage entre le 4-bromoanisole et la *p*-anisidine avec un rendement isolé de 87 % (401 mg). Les composés **18** et **21** sont des composés solides jaunes clairs caractérisés par résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone.

Figure 219 : préparation des diarylamines **18** et **21**

Les composés **18** et **21** sont obtenus à l'aide de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1mol%) et DPPF (3 mol%) respectivement avec 79 % et 52 % de rendement. L'utilisation du ligand **L5** permet donc d'améliorer ces résultats.

## VIII.4. Synthèse de triarylamines

Une fois les diarylamines **18** et **21** synthétisés, nous avons entrepris la synthèse des triarylamines **19** et **22** (Figure 220). La triarylamine **19** est issue de la réaction de couplage entre le diarylamine **18** et le 4-bromo-4'-iodobiphényle. La triarylamine **22** est issue de la réaction de couplage entre la diarylamine **21** et le même 4-bromo-4'-iodobiphényle. Les conditions opératoires pour la réaction de couplage sont restées identiques. Cependant, deux ligands phosphines ferrocéniques ont été testés : la triphosphine ferrocénique **L5** et la diphosphine ferrocénique **L10** (Figure 220).

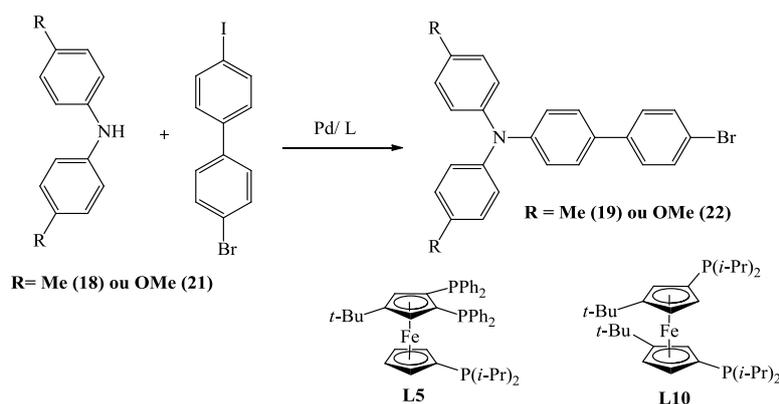


Figure 220 : préparation des triarylamines 19 et 22

Comme résumé dans le Tableau 34, la synthèse des triarylamines **19** et **22** à l'aide du ligand diphosphine ferrocénique **L5** n'aboutit à aucun résultat (entrées 1 et 3). A l'aide du ligand diphosphine ferrocénique,<sup>106</sup> la triarylamine **19** est obtenue avec 27 % de rendement et la triarylamine **22** est obtenue avec 72 % de rendement. Le ligand **L10** a été choisi pour les propriétés donneuses d'électron des *i*-Pr.

Tableau 34: préparation des triarylamines 19 et 22.

Entrée	Conditions opératoires	Produit/Rendement (%)
1	bis-(4-méthylphényl)amine (1 mmol, 1 eq.), 4-bromo-4'-iodobiphényle (1 mmol, 1 eq.), [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)] <sub>2</sub> (0,01 mmol, 1 mol%), <b>L5</b> (0,02 mmol, 2 mol%), <i>t</i> -BuONa (1,4 eq.), toluène (5 mL), 115 °C, 39 h sous atmosphère inerte.	( <b>19</b> )/traces
2	bis-(4-méthylphényl)amine (1 mmol, 1 eq.), 4-bromo-4'-iodobiphényle (1 mmol, 1 eq.), [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)] <sub>2</sub> (0,01 mmol, 1 mol%), <b>L10</b> (0,02 mmol, 2 mol%), <i>t</i> -BuONa (1,4 eq.), toluène (5 mL), 115 °C, 48 h sous atmosphère inerte.	( <b>19</b> )/27
3	bis-(4-méthoxyphényl)amine (1 mmol, 1 eq.), 4-bromo-4'-iodobiphényle (1 mmol, 1 eq.), [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)] <sub>2</sub> (0,01 mmol, 1 mol%), <b>L5</b> (0,02 mmol, 2 mol%), <i>t</i> -BuONa (1,4 eq.), toluène (5 mL), 115 °C, 24 h sous atmosphère inerte.	( <b>22</b> )/0
4	bis-(4-méthoxyphényl)amine (1 mmol, 1 eq.), 4-bromo-4'-iodobiphényle (1 mmol, 1 eq.), [Pd( $\eta^3$ -allyl)( $\mu$ -Cl)] <sub>2</sub> (0,01 mmol, 1 mol%), <b>L10</b> (0,02 mmol, 2 mol%), <i>t</i> -BuONa (1,4 eq.), toluène (5 mL), 115 °C, 24 h sous atmosphère inerte.	( <b>22</b> )/72

Le ligand triphosphine ferrocénique **L5** est inefficace pour la synthèse de triarylamine, tandis que le ligand diphosphine ferrocénique **L10** permet lui d'obtenir les triarylamines.

<sup>106</sup> Mom, S. ; Beauperin, M. ; Roy, D. ; Royer, S. ; Amardeil, R. ; Cattey, H. ; Doucet, H. ; Hierso, J.-C. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 11592-11603.

Dans la bibliographie, les ligands les plus efficaces pour la synthèse de triarylamines sont des ligands phosphines monodentes encombrées et enrichies en électrons.<sup>99,100,101</sup> Hartwig, Stambuli et coll. ont montré la synthèse d'une triarylamine à l'aide du ligand pentaphénylferrocényl di-*tertio*-butylphosphine en présence de *t*-BuONa à 80 °C dans le toluène.<sup>107</sup> Il est donc envisageable que la présence de multiples groupements phosphorés coordonnés à l'atome de palladium entrave l'une des étapes élémentaire du cycle catalytique pour la synthèse de ces triaryles. Une autre possibilité est que l'angle de morsure du ligand **L10** issu d'une coordination chélatante hétéroannulaire est plus approprié que la pince homoannulaire du ligand **L5**. Faute de temps sur le site de Durham nous n'avons pu conduire la suite des synthèses de triarylamines **20** et **23** qui est un projet poursuivi là-bas où nous avons transféré l'expérience en synthèse de ligands polyphosphines ferrocéniques.

### VIII.5. Conclusions

Les polyphosphines ferrocéniques n'avaient pas, jusqu'à présent, été utilisées pour promouvoir la catalyse d'arylation d'amine par couplage C–N au départ d'halogénures. Nous souhaitons examiner leurs performances au-delà des synthèses sur substrats classiques développées par les groupes de S. L. Buchwald, de J. F. Hartwig, de M. Beller et d'autres, et pour lesquelles beaucoup de ligands efficaces existent déjà. Nous avons donc tourné notre attention vers des cas potentiellement plus difficile (comme dans le cas précédent de la synthèse convergente de carbazole), tels que la synthèse de triarylamines.

Ainsi, la préparation des diarylamines s'effectue à l'aide du ligand triphosphine ferrocénique **L5** avec des rendements excellents. La synthèse de triarylamines, notre objectif primaire, à partir de la réaction de couplage entre les diarylamines et les halogénobenzènes peut s'effectuer à l'aide du ligand diphosphine ferrocénique **L10**. L'inefficacité du ligand triphosphine ferrocénique **L5** dans cette réaction pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique qu'il génère autour de l'atome de palladium, ou par l'angle de morsure au métal très fermé qu'il peut générer. Des modélisations théoriques sur les étapes du cycle seraient intéressantes à conduire dans ce cas précis.

---

<sup>107</sup> Kataoka, N. ; Shelby, Q. ; Stambuli, J. P. ; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553-5566.

## IX. Partie expérimentale

### IX.1. Synthèse et caractérisation du 1,2-bis(diphénylphosphino)-1'-(di[isopropyl]phosphino)-4-*tert*-butylferrocène L5

A une suspension de chlorure de fer(II)  $\text{FeCl}_2$  (0,45g, 3,55 mmol) dans 10 mL de tétrahydrofurane THF distillé est additionnée une solution de 3,4-bis(diphénylphosphino)-*tert*-butylcyclopentadiényllithium (1,85 g, 3,7 mmol) dans 20 mL de THF distillé goutte à goutte à  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  sous atmosphère inerte. Après avoir agité pendant deux heures à température ambiante sous atmosphère inerte, le mélange réactionnel est traité à  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  avec une solution de di(*isopropyl*)phosphinocyclopentadiényllithium (0,65 g, 3,55 mmol) dans 10 mL de THF. Après deux heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré et le résidu obtenu est chauffé à reflux dans 40 mL de toluène pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est refroidi puis filtré sur filtre plissé à l'air. Le brut réactionnel est purifié sur une colonne chromatographique de silice avec comme éluant toluène/heptane (4/1). 1,54 g (2,11 mmol) de 1,2-bis(diphénylphosphino)-1'-(di[*isopropyl*]phosphino)-4-*tert*-butylferrocène sont recristallisés dans l'éthanol à chaud (60 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,67 (m, 4H, Ph), 7,37 (m, 6H, Ph), 7,07-6,88 (m, 10H, Ph), 4,19 (m, 2H, Cp), 4,16 (s large, 2H, Cp), 4,00 (s large, 2H, Cp), 1,34 (m, 2H,  $\text{CH}(t\text{-Bu})_2$ ), 1,33 (s, 9H, *t*-Bu), 0,93 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 0,73 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 139,5 (t, *i*-Ph), 138,2 (t,  $J_{\text{PC}} = 2,6\text{ Hz}$ , *i*-Ph), 135,9 (t,  $J_{\text{PC}} = 11,6\text{ Hz}$ , *o*-Ph), 133,1 (t,  $J_{\text{PC}} = 10,2\text{ Hz}$ , *o*-Ph), 129,7 (s, *p*-Ph), 128,7 (t,  $J_{\text{PC}} = 4,3\text{ Hz}$ , *m*-Ph), 127,9 (t,  $J_{\text{PC}} = 3,4\text{ Hz}$ , *m*-Ph), 127,9 (s, *p*-Ph), 108,1 (s, Cp), 74,2 (d, Cp), 72,2 (s, Cp), 71,7 (s, Cp), 32,4 (d,  $J_{\text{PC}} = 5,6\text{ Hz}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31,7 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23,6 (d,  $J = 11,7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20,6 (t,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

RMN  $^{31}\text{P}$  (242 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -2,37 (s,  $\text{P}(i\text{-Pr})_2$ ), -23,5 (s, 1,2-( $\text{PPh}_2$ ) $_2$ )

IX.2. Synthèse et caractérisation du 1,1'-bis(diisopropylphosphino)-3,3'-di-*tert*-butylferrocène L10

A une suspension de chlorure de fer(II)  $\text{FeCl}_2$  (0,60 g, 4,7 mmol) dans 15 mL de tétrahydrofurane THF distillé est additionnée une solution de (diisopropylphosphino)-3-*tert*-butylcyclopentadiényllithium (2,3 g, 9,4 mmol) dans 20 mL de THF distillé goutte à goutte à  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  sous atmosphère inerte. Après avoir agité pendant deux heures à température ambiante sous atmosphère inerte, le mélange réactionnel est concentré et le résidu obtenu est chauffé à reflux dans 20 mL de toluène pendant 3 heures. Le mélange réactionnel marron est refroidi puis filtré sur filtre sur silice menant à une huile orange. Le brut réactionnel est purifié sur une colonne chromatographique d'alumine avec comme éluant toluène/heptane (3/2) puis toluène/heptane (1/1). 1,05 g (1,98 mmol) de 1,1'-bis(diisopropylphosphino)-3,3'-di-*tert*-butylferrocène, poudre orange, sont obtenus (42 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , rac+meso)  $\delta$  (ppm) = 3,99 (m, H-Cp, isomère majoritaire), 4,09,-3,96-3,93 (m, 2H chacun, H-Cp, isomère majoritaire), 2,16 (hept, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,71 (hept, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,40 (dd, 6H,  $^3J_{\text{PH}} = 18\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , isomère majoritaire), 1,23 (s, 18H, *t*-Bu, isomère minoritaire 15 %), 1,22 (s, 18H, *t*-Bu, isomère majoritaire 85 %), 1,16 (dd, 6H,  $^3J_{\text{PH}} = 15\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 10\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , isomère majoritaire), 0,98 (dd, 6H,  $^3J_{\text{PH}} = 15\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , isomère minoritaire), 0,65 (p-t, 6H,  $^3J_{\text{PH}} = 10\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 10\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , isomère minoritaire).

RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = - 0,2 (s, 2P-*i*-Pr<sub>2</sub>, isomère majoritaire 85%), -1,4 (s, 2P-*i*-Pr<sub>2</sub>, isomère minoritaire 15%).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 104,0 (s, 2C, CpC-*t*-Bu, isomère minoritaire 15%), 103,9 (s, 2C, CpC-*t*-Bu, isomère majoritaire 85%), 76,4 (d, 2C,  $^1J_{\text{PC}} = 20\text{ Hz}$ , CpC-Pi-Pr<sub>2</sub>), 72,2 (d, 2C,  $J_{\text{PC}} = 24\text{ Hz}$ , Cp-CH, isomère majoritaire), 70,9 (d, 2C,  $J_{\text{PC}} = 23\text{ Hz}$ , Cp-CH, isomère majoritaire), 69,1 (s, 2C, Cp-CH, isomère majoritaire), 69,0 (s, 2C, Cp-CH, isomère majoritaire), 68,0 (s, 2C, Cp-CH, isomère minoritaire), 67,3 (s, 2C, Cp-CH, isomère majoritaire), 32,1 (s, 6C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , isomère minoritaire), 31,9 (d, 6C,  $^{\text{TS}}J_{\text{PC}} = 3\text{ Hz}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , isomère majoritaire), 30,7 (s, 2C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , isomère majoritaire), 29,7 (s, 2C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , isomère minoritaire), 24,4 (d, 2C,

$^1J_{PC} = 16$  Hz,  $\underline{C}H(CH_3)_2$ , 22,7 (d, 2C,  $^1J_{PC} = 19$  Hz,  $\underline{C}H(CH_3)_2$ ), 22,8-22,7 (m, 2C chacun,  $\underline{C}H(CH_3)_2$ , isomère majoritaire), 22,6 (d, 2C,  $^1J_{PC} = 11$  Hz,  $\underline{C}H(CH_3)_2$ ), 20,8 (d, 2C,  $^1J_{PC} = 20$  Hz,  $\underline{C}H(CH_3)_2$ ), 19,7 (d, 2C,  $^1J_{PC} = 9$  Hz,  $\underline{C}H(CH_3)_2$ ), 18,2 (d, 2C,  $^1J_{PC} = 5$  Hz,  $\underline{C}H(CH_3)_2$ ), 22,2-20,7-19,8-18,1 (m, 2C chacun,  $\underline{C}H(CH_3)_2$ , isomère majoritaire).

Masse exacte Electrospray  $[M+H]^+$ :  $m/z = 531,29661$ , simulé = 531,29664,  $\sigma = 0,1495$ ,  $err[ppm] = 0,1$ .

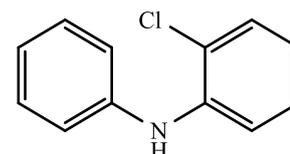
### IX.3. Mode opératoire des réactions de couplage

Le dérivé de l'aniline (2 mmol, 1 eq.), le dérivé 1,2-dihalogéné aromatique (2 mmol, 1 eq.),  $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(\mu-Cl)]_2$  (0,02 mmol, 1 mol%), ligand (0,04 mmol, 2 mol%) et *t*-BuONa (2,8 mmol, 1,4 eq.) sont introduits dans un tube de Schlenk, équipé d'un barreau magnétique. Le tube de Schlenk est purgé plusieurs avec de l'argon. 9 mL de toluène distillé sont additionné dans le tube de Schlenk. Le tube de Schlenk, surmonté d'un réfrigérant, est placé dans un bain d'huile à 120 °C et les réactifs sont agités pendant un certain temps (temps de réaction optimisé). Un échantillon du mélange réactionnel est analysé par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse pour déterminer la conversion et la sélectivité avant la purification. A température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans 5 mL éther diéthylique, filtré sur la célite et concentré. La purification s'effectue par chromatographie sur colonne de silice.

### IX.4. Caractérisation des produits issus de la réaction de couplage.

**2-chlorodiphénylamine 3a**  $C_{12}H_{10}NCl$  (203,68 g/mol).

La réaction de l'aniline (190  $\mu$ L, 2 mmol) et du 1,2-dichlorobenzène (230  $\mu$ L, 2 mmol) mène à la 2-chlorodiphénylamine avec un rendement de 90 % (huile jaune, 366 mg).

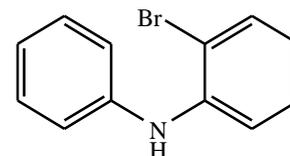


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,24-7,29 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,09 (dt, 3H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 7,03 (dd, 1H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 6,96 (tt, 1H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 6,72 (qd, 1H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 6,03 (s large, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 141,55, 140,3, 129,7, 129,4, 127,4, 122,7, 121,5, 120,4, 120,2, 115,6.

**2-bromodiphénylamine 3b**  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NBr}$  (248,14 g/mol).

La réaction de l'aniline (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 1,2-dibromobenzène (240  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène à la 2-bromodiphénylamine avec un rendement de 98 % (huile bleue, 485 mg).

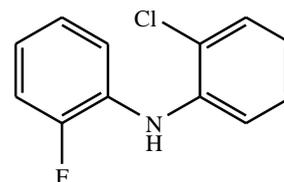


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,53 (dd, 1H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 7,32 (tt, 2H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,06 (tt, 1H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 6,74 (qd, 1H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J = 3$  Hz), 6,09 (s large, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 141,6, 141,4, 132,9, 129,5, 128,1, 122,7, 120,9, 120,3, 115,8, 112,2.

**2-chloro-2'-fluorodiphénylamine 3c**  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NFCl}$  (220,66 g/mol).

La réaction de la 2-fluoroaniline (200  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 1,2-dichlorobenzène (230  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène à la 2-chloro-2'-fluorodiphénylamine avec un rendement de 98 % (huile brune, 432 mg).



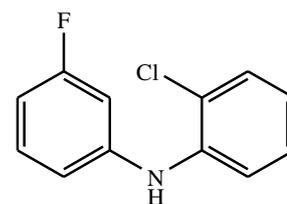
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,41-7,37 (td, 2H,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz), 7,23 (t, 1H,  $J = 1,5$  Hz), 7,17 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,10-6,95 (m, 2H), 6,90-6,84 (qd, 1H,  $^3J = 7,2$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 6,13 (s large, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 153,2 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 242$  Hz), 138,3, 128,8, 128,25 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 187$  Hz), 126,4, 123,3 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3$  Hz), 121,6 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 12,8$  Hz), 120,2, 120,2 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 188$  Hz), 115,2, 114,9 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 19,5$  Hz).

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = -129,4.

**2-chloro-3'-fluorodiphénylamine 3d** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NFCl (220,66 g/mol).

La réaction de la 3-fluoroaniline (200 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichlorobenzène (230 µL, 2 mmol) mène à la 2-chloro-3'-fluorodiphénylamine avec un rendement de 99 % (huile brune, 437 mg).



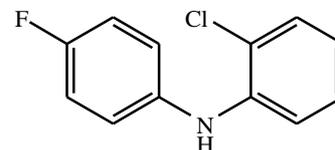
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,39 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 7,34 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 3H), 6,74-6,67 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz, <sup>5</sup>J = 0,9 Hz), 6,45-6,36 (m, 1H), 6,13 (s large, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 162,6 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 244 Hz), 142,6 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 10,5 Hz), 138,1, 129,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8,25 Hz), 128,9, 126,5, 121,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 12,8 Hz), 120,5, 115,9, 113,6 (d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3 Hz), 107,7 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21 Hz), 104,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 24,75 Hz).

RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = -111,9.

**2-chloro-4'-fluorodiphénylamine 3e** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NFCl (220,66 g/mol).

La réaction de la 4-fluoroaniline (200 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichlorobenzène (230 µL, 2 mmol) mène à la 2-chloro-4'-fluorodiphénylamine avec un rendement de 99 % (huile brune, 437 mg).



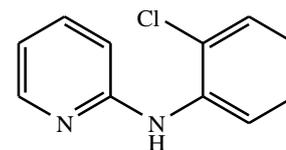
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,25-7,22 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 2H), 6,66 (qd, 1H, <sup>3</sup>J = 6,3 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz), 5,89 (s large, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 156,9 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 240 Hz), 140,0, 136,2 (d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3 Hz), 128,6, 126,5, 122, 2 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7,5 Hz), 119,8, 118,95, 115,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 21,25 Hz), 113,5.

RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = -119,5.

**(2-chlorophényl)pyridin-2-ylamine 5** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>Cl (204,67 g/mol).

La réaction de la 2-aminopyridine (189 mg, 2 mmol) et du 1,2-dichlorobenzène (230 µL, 2 mmol) mène à la (2-chlorophényl)pyridin-2-ylamine avec un rendement de 25 % (huile jaune, 102 mg).



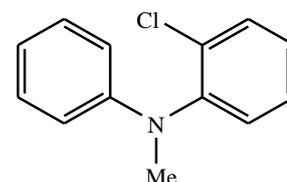
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,26 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz), 8,07 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz), 7,55 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz), 7,40 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 7,25 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz), 6,94 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 6,86 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz), 6,81 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 154,9, 148,2, 137,75, 137,3, 129,5, 127,5, 123,2, 122,4, 119,7, 116,0, 110,05.

Masse exacte Electrospray : [M+H]<sup>+</sup> = 205,0537, simulé = 205,0527 (δ = -4,8 ppm).

**N-méthyl-2-chlorodiphénylamine 11** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NCl (217,70 g/mol)

La réaction de la N-méthylaniline (220 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichlorobenzène (230 µL, 2 mmol) mène à la N-méthyl-2-chlorodiphénylamine avec un rendement de 25 % (huile jaune, 134 mg).

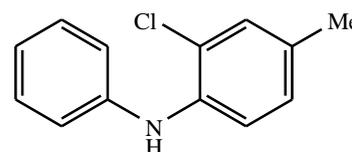


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,47 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 7,18 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 9 Hz), 6,94 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 9 Hz), 6,75 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 6,59 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 3,23 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 148,6, 145,4, 130,9, 129,2, 128,8, 128,2, 121,3, 120,5, 113,5, 39,0.

**(2-chloro-4-méthyl)diphénylamine 3f'** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NCl (217,70 g/mol)

La réaction de l'aniline (190 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthylbenzène (260 µL, 2 mmol) mène à la (2-chloro-4-méthyl)diphénylamine avec un rendement de 51 % d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).

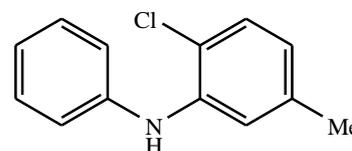


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,25(d, 2H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 7,22 (d, 1 H, <sup>4</sup>J < 1 Hz), 7,15 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 7,09 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 9 Hz), 7,02 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9Hz), 6,55 (dd, <sup>3</sup>J = 6 Hz, <sup>4</sup>J < 1 Hz), 6,04 (s large, 1H), 2,26 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 141,7, 139,9, 130,9, 129,45, 129,4, 128,00, 121,35, 120,18, 119,09.

**(2-chloro-5-méthyl)diphénylamine 3f''** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NCl (217,70 g/mol)

La réaction de l'aniline (190 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthylbenzène (260 µL, 2 mmol) mène à la (2-chloro-5-méthyl)diphénylamine avec un rendement de 17 % d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).

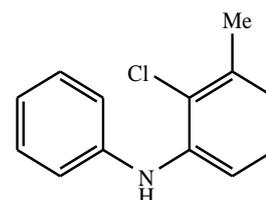


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,25(d, 2H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 7,09 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 9 Hz), 7,02 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9Hz), 6,98 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9 Hz), 6,92 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9 Hz), 6,87 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9 Hz), 5,96 (s large, 1 H), 2,28 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 142,3, 137,5, 130,12, 129,45, 122,5, 121,9, 120,2, 118,6, 116,7.

**(2-chloro-3-méthyl)diphénylamine 3g'** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NCl (217,70 g/mol)

La réaction de l'aniline (190 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-3-méthylbenzène (260 µL, 2 mmol) mène à la (2-chloro-3-méthyl)diphénylamine avec un rendement de 56 % d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).

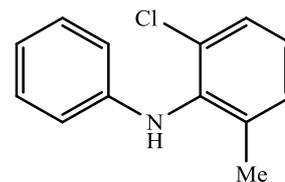


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,34-7,29 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,78-6,73 (m, 3H), 2,42 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 141,85, 140,3, 137,1, 129,4, 127,9, 125,5, 121,9, 120,2, 115,2, 113,2, 20,7.

**(2-chloro-6-méthyl)diphénylamine 3g''**  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NCl}$  (217,70 g/mol)

La réaction de l'aniline (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 1,2-dichloro-3-méthylbenzène (260  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène à la (2-chloro-3-méthyl)diphénylamine avec un rendement de 10 % d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).

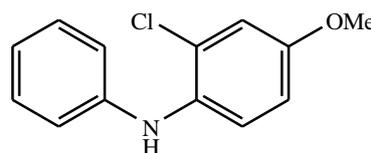


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,34-7,29 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,78-6,73 (m, 3H), 2,20 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 141,85, 140,3, 129,4, 128,9, 127,5, 126,9, 126,5, 122,5, 120,2, 113,2, 20,7.

**(2-chloro-4-méthoxy)diphénylamine 3h'**  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NOCl}$  (233,70 g/mol)

La réaction de l'aniline (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthoxybenzène (270  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène à la (2-chloro-4-méthoxy)diphénylamine avec un rendement de 52 % d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).

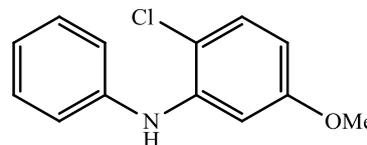


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,33 (d, 2H,  $^3J = 9$  Hz), 7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (d, 1H,  $^4J < 1$  Hz), 6,76 (dd, 1H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J < 1$  Hz), 6,37 (dd, 1H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J < 1$  Hz), 6,09 (s large, 1H), 3,79 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 159,7, 141,2, 132,9, 130,6, 129,5, 123,9, 122,9, 120,6, 117,5, 113,6, 55,5.

**(2-chloro-5-méthoxy)diphénylamine 3h''** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NOCl (233,70 g/mol)

La réaction de l'aniline (190 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthoxybenzène (270 µL, 2 mmol) mène à la (2-chloro-5-méthoxy)diphénylamine avec un rendement de 7 % d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).

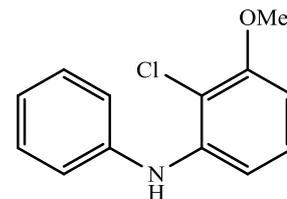


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,33 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 9 Hz), 7,25(m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, <sup>3</sup>J < 1 Hz), 6,09 (s large, 1H), 3,73 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 158,6, 141,2, 129,95, 129,5, 122,9, 120,6, 113,1, 105,6, 101,3, 55,7.

**(2-chloro-3-méthoxy)diphénylamine 3i'** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NOCl (233,70 g/mol)

La réaction de l'aniline (190 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-3-méthoxybenzène (356 mg, 2 mmol) mène à la (2-chloro-3-méthoxy)diphénylamine avec un rendement de 47 % d'après le spectre RMN du proton (huile orange).

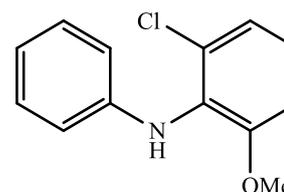


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,32 (tt, 2H, <sup>3</sup>J = 6,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz), 7,18 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz), 7,1-7,03 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz), 6,47 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) 3,91 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 155,9, 141,65, 145,6, 129,4, 127,1, 122,8, 120,7, 109,4, 107,9, 102,9, 56,2.

**(2-chloro-6-méthoxy)diphénylamine 3i''** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NOCl (233,70 g/mol)

La réaction de l'aniline (190 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-3-méthoxybenzène (356 µL, 2 mmol) mène à la (2-chloro-6-méthoxy)diphénylamine avec un rendement de 13 % d'après le spectre RMN du proton (huile orange).

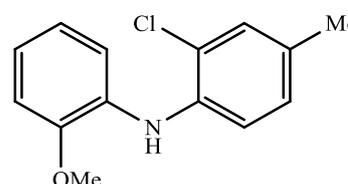


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,32 (t, 2H,  $^3J = 7,5$  Hz), 7,17 (d, 2H,  $^3J = 7,5$  Hz), 7,1-7,03 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz), 6,47 (dd, 1H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz), 6,19 (s large, 1H), 3,92 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 154,8, 140,6, 140,5, 128,4, 126,05, 121,7, 119,6, 108,9, 101,9, 55,2.

**(2-chloro-4-méthylphényl)(2-méthoxyphényl)amine 3j'**  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NOCl}$  (247,73 g/mol)

La réaction de la 2-méthoxyaniline (230  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthylbenzène (260  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène à la (2-chloro-4-méthylphényl)(2-méthoxyphényl)amine. Les composés **3j'** et **3j''** sont obtenus sous forme de mélange et aucun signal caractéristique en RMN du proton ne permet de les distinguer (huile jaune).

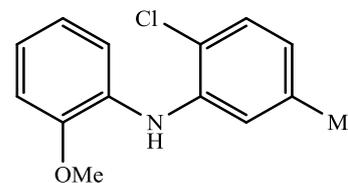


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,34-7,18 (m, 5,9H), 7,01-6,89 (m, 5,5H), 6,63 (d, 1H,  $^3J = 8,1\text{Hz}$ ), 3,89 (s, 4,85H), 2,27 (s, 4,75H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 149,0, 137,2, 131,0, 130,2, 130,1, 127,9, 120,8, 117,6, 117,0, 115,8, 110,7, 55,7, 20,4.

**(2-chloro-5-méthylphényl)(2-méthoxyphényl)amine 3j''**  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NOCl}$  (247,73 g/mol)

La réaction de la 2-méthoxyaniline (230  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthylbenzène (260  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) mène à la (2-chloro-5-méthylphényl)(2-méthoxyphényl)amine. Les composés **3j'** et **3j''** sont obtenus sous forme de mélange et aucun signal caractéristique en RMN du proton ne permet de les distinguer (huile jaune).

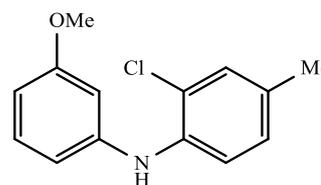


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,34-7,18 (m, 5,9H), 7,01-6,89 (m, 5,5H), 6,63 (d, 1H,  $^3J = 8,1\text{Hz}$ ), 3,89 (s, 4,85H), 2,27 (s, 4,75H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 149,5, 139,4, 137,3, 129,4, 128,6, 121,6, 121,45, 120,7, 119,8, 117,0, 110,9, 55,7, 21,3.

**(2-chloro-4-méthylphényl)(3-méthoxyphényl)amine 3k'** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NOCl (247,73 g/mol)

La réaction de la 3-méthoxyaniline (230 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthylbenzène (260 µL, 2 mmol) mène à la (2-chloro-4-méthylphényl)(3-méthoxyphényl)amine avec un rendement de 24 % d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).



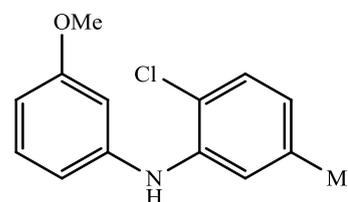
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,31 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz), 7,26 (t, 3,3H, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz), 7,25-7,22 (m, 4,3H), 7,21-7,19 (d, 2,1H, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 7,14 (d, 2,2H, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz), 7,20-6,95 (m, 1,9H), 6,75 (dd, 2,4H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz), 6,71 (t, 2,8H, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz), 6,68-6,64 (m, 2,6H), 6,60 (td, 3,3H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz), 6,53 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz),

Pics caractéristiques du composé 3k' : 3,79 (s, OCH<sub>3</sub>), 2,28 (s, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 160,7, 143,7, 137,1, 131,0, 130,1, 129,3, 128,0, 118,9, 117,4, 111,3, 107,1, 104,5, 55,3, 20,4.

**(2-chloro-5-méthylphényl)(3-méthoxyphényl)amine 3k''** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NOCl (247,73 g/mol)

La réaction de la 3-méthoxyaniline (230 µL, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthylbenzène (260 µL, 2 mmol) mène à la (2-chloro-5-méthylphényl)(3-méthoxyphényl)amine avec un rendement de 53% d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).



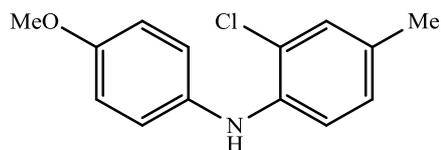
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,31 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz), 7,26 (t, 2,3H, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz), 7,25-7,22 (m, 3,3H), 7,21-7,19 (d, 2,1H, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 7,14 (d, 1,2H, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz), 7,02-6,95 (m, 1,9H), 6,75 (dd, 2,4H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz), 6,71 (t, 2,8H, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz), 6,68-6,64 (m, 2,6H), 6,60 (td, 3,3H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz), 6,53 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz),

Pics caractéristiques du composé 3k'' : 3,81 (s, OCH<sub>3</sub>), 2,28 (s, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 160,7, 143,1, 139,6, 137,5, 130,1, 129,3, 121,6, 118,9, 116,9, 112,3, 107,7, 105,6, 55,3, 21,3.

**(2-chloro-4-méthylphényl)(4-méthoxyphényl)amine 3I'** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NOCl (247,73 g/mol)

La réaction de la 4-méthoxyaniline (230  $\mu$ L, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthylbenzène (260  $\mu$ L, 2 mmol) mène à la (2-chloro-4-méthylphényl)(4-méthoxyphényl)amine avec un rendement de 23 % d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).

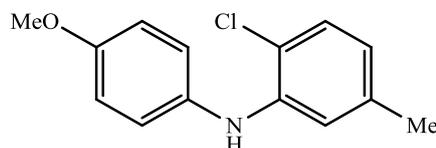


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7,20 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz), 7,16 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz), 6,84-6,75 (m, 2H), 5,80 (s large, NH), 3,71 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 154,9, 138,4, 133,8, 128,8, 129,0, 127,0, 123,5, 119,2, 113,7, 113,3, 54,5, 20,3.

**(2-chloro-5-méthylphényl)(4-méthoxyphényl)amine 3I''** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NOCl (247,73 g/mol)

La réaction de la 4-méthoxyaniline (230  $\mu$ L, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthylbenzène (260  $\mu$ L, 2 mmol) mène à la (2-chloro-5-méthylphényl)(4-méthoxyphényl)amine avec un rendement de 45 % d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).

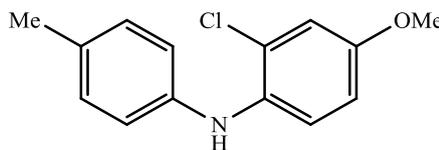


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7,09 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,43 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz), 5,70 (s large, NH), 3,72 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 115,2, 140,7, 136,5, 133,1, 128,1, 123,5, 122,6, 118,9, 116,1, 113,7, 54,5, 19,2.

**(2-chloro-4-méthoxyphényl)(4-méthylphényl)amine 3m'** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NOCl (247,73 g/mol)

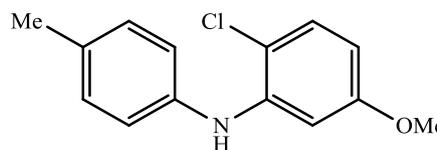
La réaction de la 4-méthylaniline (215 mg, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthoxybenzène (270 µL, 2 mmol) mène à la (2-chloro-4-méthoxyphényl)(4-méthylphényl)amine.



Le (2-chloro-4-méthoxyphényl)(4-méthylphényl)amine est obtenu en mélange avec le (2-chloro-5-méthoxyphényl)(4-méthylphényl)amine. Les faibles signaux obtenus en résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone ne permettent pas de le caractériser. Sa présence a été observée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

**(2-chloro-5-méthoxyphényl)(4-méthylphényl)amine 3m''** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NOCl (247,73 g/mol)

La réaction de la 4-méthylaniline (215 mg, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-4-méthoxybenzène (270 µL, 2 mmol) mène à la (2-chloro-5-méthoxyphényl)(4-méthylphényl)amine (huile jaune).

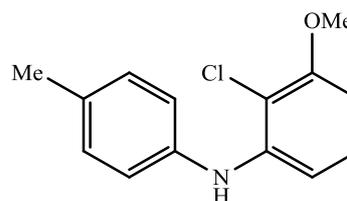


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,11 (q, 4H, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz), 6,76 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz), 6,72 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz), 6,32 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 158,1, 140,7, 137,4, 131,8, 129,6, 128,9, 120,5, 114,6, 103,9, 99,5, 54,8, 19,7.

**(2-chloro-3-méthoxyphényl)(4-méthylphényl)amine 3n'** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NOCl (247,73 g/mol)

La réaction de la 4-méthylaniline (217 mg, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-3-méthoxybenzène (355 mg, 2 mmol) mène à la (2-chloro-3-méthoxyphényl)(4-méthylphényl)amine avec un rendement de 67 % d'après le spectre du proton (huile jaune).

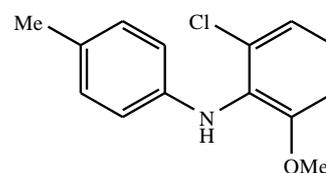


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,20-7,00 (m, 9,2 H), 6,83 (dd, 2H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 1,44$  Hz), 6,79 (dd, 1H,  $^3J = 8,3$  Hz,  $^4J = 1,3$  Hz), 6,63 (d, 0,2 H,  $^3J = 8,5$  Hz), 6,43 (dd, 1H,  $^3J = 8,2$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz), 5,29 (s, NH), 3,91 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 2,33 (s,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 156,4, 142,4, 138,7, 132,8, 129,9, 122,3, 122,2, 110,0, 107,3, 102,4, 56,5, 20,8.

**(2-chloro-6-méthoxyphényl)(4-méthylphényl)amine 3n''**  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NOCl}$  (247,73 g/mol)

La réaction de la 4-méthylaniline (217 mg, 2 mmol) et du 1,2-dichloro-3-méthoxybenzène (355 mg, 2 mmol) mène à la (2-chloro-6-méthoxyphényl)(4-méthylphényl)amine avec un rendement de 5 % d'après le spectre RMN du proton (huile jaune).

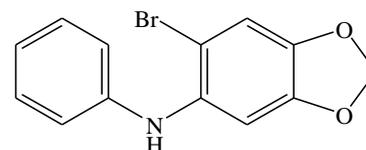


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,20-7,00 (m, 9,2 H), 6,83 (dd, 2H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 1,44$  Hz), 6,79 (dd, 1H,  $^3J = 8,3$  Hz,  $^4J = 1,3$  Hz), 6,63 (d, 0,2 H,  $^3J = 8,5$  Hz), 6,43 (dd, 1H,  $^3J = 8,2$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz), 5,29 (s, NH), 3,80 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 2,27 (s,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 155,8, 138,7, 133,9, 129,3, 127,4, 127,1, 124,4, 121,7, 116,2, 56,2, 20,8.

**(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)phénylamine 13**  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Br}$  (292,29 g/mol)

La réaction de l'aniline (190  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) et du 5,6-dibromobenzo[d][1,3]dioxole (270 mg, 2 mmol) mène à la (6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-yl)phénylamine avec un rendement de 47 % (huile jaune, 274 mg).

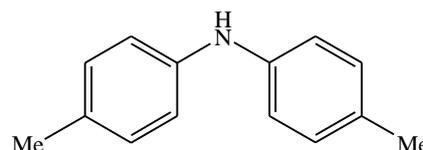


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,18 (dd, 2H,  $^3J = 9$  Hz,  $^4J < 1$  Hz), 6,91 (s, 2H), 6,87 (t, 1H,  $^3J = 9$  Hz), 6,78 (s, 1H), 5,91 (s, 1 H), 5,84 (s, 2H), 5,68 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 147,7, 142,9, 135,6, 129,5, 121,7, 118,4, 115,4, 103,8, 101,6, 100,3.

**bis(4-méthylphényl)amine 18** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N (197,28 g/mol)

La réaction de la 4-méthylaniline (214 mg, 2 mmol) et du 4-bromotoluène (345 mg, 2 mmol) mène à la bis(4-méthylphényl)amine avec un rendement de 84 % (huile jaune, 333 mg).

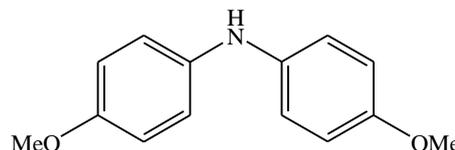


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,60-7,55 (m, 4H), 6,94 (d, 4 H, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz), 2,31 (s, 6H).

RMN <sup>13</sup>C (MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 138,0, 137,25, 130,9, 90,2, 21,5.

**bis(4-méthoxyphényl)amine 21** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (229,27 g/mol)

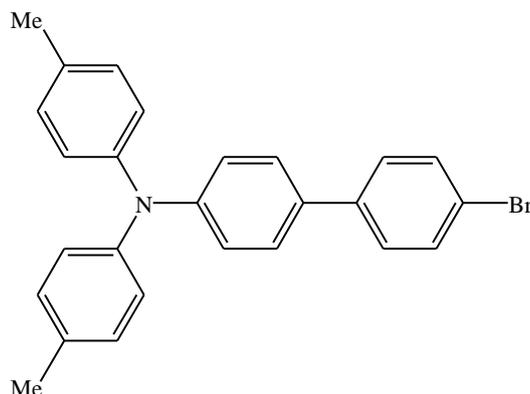
La réaction de la *p*-anisidine (246 mg, 2 mmol) et du 4-bromoanisole (275 mg, 2 mmol) mène à la bis(4-méthoxyphényl)amine avec un rendement de 87 % (huile jaune, 401 mg).



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7,41-7,34 (m, 4H), 6,81-6,75 (m, 4H), 3,78 (s, 6H).

RMN <sup>13</sup>C (MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 158,7, 132,2, 115,7, 112,8, 55,4.

**(4'-bromobiphényl-4-yl)-di-*p*-tolylamine 19** C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>NBr (428,36 g/mol)

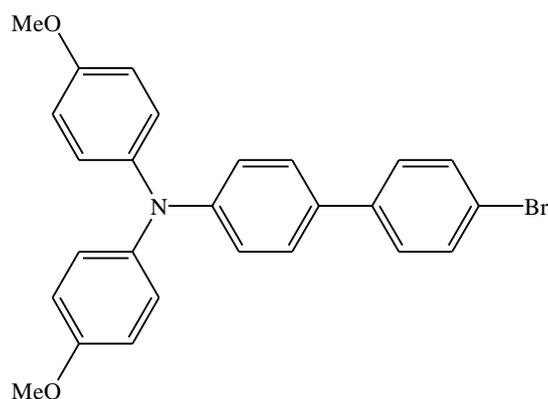


La réaction de la bis(4-méthylphényl)amine (199 mg, 1 mmol) et du 4-bromo-4'-iodobiphényle (360 mg, 1 mmol) mène à la (4'-bromobiphényl-4-yl)-di-*p*-tolylamine avec un rendement de 27 % (huile jaune, 116 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,78-7,76 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 4H), 7,30-7,28 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H), 7,09-7,01 (m, 6H), 2,33 (s, 6H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 145,3, 145,1, 139,9, 139,5, 139,0, 138,0, 132,8, 130,0, 128,8, 128,5, 124,8, 122,0, 20,85.

**(4'-bromobiphényl-4-yl)-bis-(4-méthoxyphényl)amine 22**  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Br}$  (460,36 g/mol)



La réaction de la bis(4-méthoxyphényl)amine (232 mg, 1 mmol) et du 4-bromo-4'-iodobiphényle (360 mg, 1 mmol) mène à la (4'-bromobiphényl-4-yl)-bis-(4-méthoxyphényl)amine avec un rendement de 72,2 % (solide rouge, 333 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,79-7,75 (dt,  $^3J = 6,4$  Hz,  $^4J = 2$  Hz, 2H), 7,59-7,54 (dt,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 2$  Hz, 2H), 7,43-7,40 (dt,  $^3J = 8,8$  Hz,  $^4J = 2$  Hz, 2H), 7,40-7,36 (dt,  $^3J = 9,2$  Hz,  $^4J = 2,4$  Hz, 4H), 7,31-7,26 (dt,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 2$  Hz, 2H), 6,81-6,76 (dt,  $^3J = 9,2$  Hz,  $^4J = 2,4$  Hz, 2H), 3,78 (s, 6H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 158,6, 139,5, 138,98, 138,0, 132,25, 132,0, 128,8, 128,5, 122,0, 115,7, 112,8, 93,5, 55,45.

## Conclusion générale

Au cours de ce travail différents systèmes catalytiques palladium/ligand polyphosphine ferrocénique ont été mis au point afin d'effectuer les réactions de couplage C–O, C–S et C–N.

Des thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle ont pu être synthétisés à l'aide d'un système palladium/ligand triphosphine avec une charge catalytique de 0,4 mol% à partir de chlorures hétéroaromatiques. La charge catalytique a été diminuée d'un facteur cinq par rapport aux systèmes décrits dans la littérature. Ce système catalytique tolère les substrats fonctionnalisés en *ortho*, *méta* ou *para* sans formation de sous-produit issu de réaction parasite. La majorité des produits formés n'avaient jamais été décrits auparavant. Le système possède cependant des limites, les hétérocycles à cinq chaînons sont très difficiles à coupler. Seul, le 2-chloro-1,3-thiazole a mené à un résultat satisfaisant.

Cette étude a permis de montrer le potentiel des triphosphines ferrocéniques comme auxiliaires catalytiques dans les réactions de formation de la liaison C–O. Les études DFT montrent que la présence du troisième groupement phosphino sur le ligand triphosphine ferrocénique permettrait de stabiliser un complexe de Pd(0) de basse énergie et permettrait d'accélérer l'étape d'élimination réductrice.

Un système palladium/tétraphosphine ferrocénique utilisant 0,2 mol% de palladium a été mis au point afin de synthétiser des thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle à partir de chlorohétéroaryle. Le système catalytique tolère les substrats à six chaînons fonctionnalisés en *ortho*, *méta* ou *para*, ainsi que les substrats bromés à cinq chaînons. Le système catalytique possède aussi ses limites. Les réactions de couplage des 3-chlorohétéroarènes n'ont pas été réalisées, tandis que les réactions de couplage des 3-bromohétéroarènes sont possibles. Le 3-chloropyridine est aussi un substrat difficile à coupler. De plus, des problèmes de purification ont été observés pour les produits de couplage issus des fluorothiophénols et les hydroxythiophénols.

D'après le spectre RMN  $^{31}\text{P}$ , de multiples espèces palladium(0) et palladium(II) se forment à température ambiante. La structure RX a permis d'observer la formation d'un complexe dinucléaire ayant une coordination 1,1' et 3,3' avec une forte contrainte stérique. Une étude mécanistique est cours avec les partenaires de Singapour afin de déterminer l'étape

limitante du cycle catalytique. Cette étude a permis de montrer l'efficacité du système catalytique palladium/ligand tétraphosphine afin de synthétiser des thioéthers d'aryle et d'hétéroaryle. Il est donc envisageable de synthétiser des radiotraceurs de la famille des thioéthers de diaryles.

Un système palladium/ligand triphosphine a permis des réactions de couplage entre une aniline et un halogénobenzène afin de synthétiser des diarylamines. Des monohalogénodiarylamines en position *ortho* ont pu être obtenues en utilisant 2 mol% de palladium. Les liaisons carbone-iode et carbone-brome sont plus réactives que la liaison carbone-chlore. Aucun sous-produit issu de réactions d'homocouplage n'est observé. Les anilines portant un atome de fluor en *ortho*, *mé*ta ou *para* mènent aux composés recherchés avec d'excellents rendements. Ce système catalytique possède des limites, un faible résultat est obtenu pour le 2-aminopyridine et les réactions de couplage avec les 2-aminodihétéroarènes ne sont pas possibles. A partir de 1,2-dihalogénobenzènes portant des groupements méthyle ou méthoxy, le système n'est pas régiosélectif (formation de deux isomères). Au moment de cette étude, l'obtention des carbazoles à partir des 2-halogénodiarylamines n'a pas été possible. Des nouvelles possibilités sont à tenter comme l'ajout d'additif ou l'utilisation de micro-ondes pour synthétiser des carbazoles. Effectuer une Heck-Sonogashira sur les 2-halogénodiarylamines est aussi envisagée.

La synthèse de triarylamines a aussi été effectuée à partir de diarylamines et d'halogénobenzènes en utilisant un système palladium/diphosphine ferrocénique. L'inefficacité du ligand triphosphine ferrocénique dans cette réaction semblerait due à l'encombrement stérique qu'il génère autour de l'atome de palladium, ou par l'angle de morsure au métal très fermé qu'il peut générer. Des études DFT de modélisation sont envisagées pour cette réaction de couplage afin de comprendre le cycle catalytique.